

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**O Estudo da Coinfeção
Leishmaniose/VIH em Mulheres
Grávidas: Prevenção da Transmissão
Vertical e Infecção Congénita**

Daniela Filipa Pinto Câmara e Sousa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**O Estudo da Coinfeção
Leishmaniose/VIH em Mulheres
Grávidas: Prevenção da Transmissão
Vertical e Infecção Congénita**

Daniela Filipa Pinto Câmara e Sousa

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de
Farmácia**

Orientadora: Prof. Doutora Quirina dos Santos Costa

2017

Resumo

Resumo

A Leishmaniose é uma das mais importantes infeções oportunistas associadas ao Vírus da Imunodeficiência Humana, tendo vindo a expandir-se mundialmente devido a vários fatores inerentes ao meio ambiente, hospedeiro e parasita. De facto, até à data, cerca de 35 países reportaram casos de coinfeção Leishmaniose/Vírus da Imunodeficiência Humana, sendo a maioria casos do tipo visceral associados ao vírus do tipo 1. A coinfeção alterou o padrão evolutivo da Leishmaniose, com a existência de um risco acrescido para o doente de desenvolver infeção ativa. Para além disso ambas as patologias potenciam-se mutuamente, uma vez que os indivíduos imunocomprometidos são naturalmente mais propensos a contrair a infeção por Leishmaniose Visceral, sendo que esta é responsável por aumentar a taxa de replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana e simultaneamente causar uma imunossupressão cumulativa, motivando consequentemente uma rápida evolução para a Síndrome de imunodeficiência adquirida. A coinfeção é por isso uma condição de transmissão vertical, ou seja, a passagem da infeção de mãe para filho, que pode ocorrer em várias fases nomeadamente ao longo do período gestacional, durante ou após o parto. Existe uma elevada escassez bibliográfica, englobando a subpopulação de mulheres grávidas coinfetadas, sobretudo relativamente a alguns aspetos chave como risco de transmissão vertical do protozoário *Leishmania* spp., em mulheres grávidas coinfetadas com Vírus da Imunodeficiência Humana. Tendo em conta o exacerbado crescimento populacional juntamente com os crescentes movimentos migratórios motivadas por guerra, pobreza e questões comerciais e ainda a presença de inúmeros fatores de risco potenciadores da exposição aos agentes patogénicos, o número de casos de coinfeção no período gestacional tem tendência a aumentar, acrescendo o risco de transmissão vertical. A educação das populações, o planeamento da gravidez, o seu acompanhamento, diagnósticos corretos e atempados e ainda a pronta introdução de esquemas terapêuticos contemplando antirretrovirais e fármacos para a Leishmaniose podem ter um papel fundamental na prevenção deste flagelo.

Palavras-chave: Leishmaniose, VIH, Coinfecção, Gravidez, Transmissão Vertical, Infecção Perinatal, Infecção Congénita.

Abstract

Leishmaniasis is one of the most important opportunistic infections associated with the Human Immunodeficiency Virus, and has been expanding worldwide due to several factors inherent to the environment, host and parasite. In fact, to date, about 35 countries have reported cases of Leishmaniasis/Human Immunodeficiency Virus coinfection, most of which are cases of the visceral type associated type 1 virus. This coinfection has altered the evolutionary pattern of Leishmaniasis, with the existence of an increased risk for the patient to develop active infection. In addition, both pathologies mutually enhance each other, since immunocompromised patients are naturally more likely to contract Visceral Leishmaniasis infection, which is responsible for increasing the replication rate of the Human Immunodeficiency Virus and simultaneously causing a cumulative immunosuppression, thus motivating a rapid evolution to the stage of acquired immunodeficiency syndrome. Coinfection is therefore a condition of vertical transmission, that is, the passage from mother to child infection, which can occur in several stages, particularly during the gestational period and during or after childbirth. There is a lack of data involving the subpopulation of coinfecting pregnant women, especially in relation to some key aspects such as the risk of vertical transmission of the protozoan *Leishmania* spp. in pregnant women coinfecting with Human Immunodeficiency Virus. Given the exacerbated population growth coupled with the growing migratory movements motivated by war, poverty and commercial issues and the presence of numerous risk factors that increase the exposure to pathogens, the number of cases of co-occurrence in the gestational period tends to increase, exacerbating the risk of vertical transmission. Population education, pregnancy planning, follow-up, correct and timely diagnosis, and the prompt introduction of antiretroviral therapy and Leishmaniasis drugs can play a key role in preventing this scourge.

Keywords: Leishmaniasis, HIV, Coinfection, Pregnancy, Vertical Transmission, Perinatal Infection, Congenital Infection.

Abreviaturas

Abreviaturas

LC: Leishmaniose cutânea.

LMC: Leishmaniose mucocutânea.

LV: Leishmaniose visceral / Kala-azar.

LDPK: Leishmaniose dérmica pós Kala-azar.

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana.

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

ARV: Antirretroviral.

CDC: *Center for Disease Control and Prevention* - Centro de Controlo e de Prevenção de Doenças.

WHO - OMS: *World Health Organization* - Organização Mundial de Saúde.

IO: Infecção oportunista.

UDIV: Utilizadores de drogas intravenosas.

SIG: Sistema de informação geográfica.

MSF: Médicos Sem Fronteiras.

IL-1: Interleucina 1.

FNT – α : Fator de Necrose Tumoral α .

ELISA: *Enzyme linked immunosorbent assay*.

PCR: *Polymerase chain reaction*.

RTQ – PCR: *Real time PCR*.

DRI: Doença de reconstituição imunológica.

AP: Antimoniais pentavalentes.

ECG: Eletrocardiograma.

ANB: Anfotericina B.

ANB-L: Anfotericina B Lipossómica.

Abreviaturas

IV: Intravenoso.

INTR: Inibidor da transcriptase reversa análogos nucleosídeos.

IP: Inibidores da protease.

II: Inibidores da integrase.

ARN: Ácido ribonucleico.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

DDT: Dicloro difenil tricloroetano.

Índice

Índice

RESUMO	5
ABSTRACT	6
ÍNDICE	9
ÍNDICE DE FIGURAS	12
ÍNDICE DE TABELAS	15
OBJETIVOS	17
MATERIAIS E MÉTODOS	18
INTRODUÇÃO	19
1. Infecção por Leishmaniose	19
2. Infecção por VIH	27
3. Coinfeção Leishmaniose-VIH	31
1. EPIDEMIOLOGIA	33
1.1 Europa	34
1.2 Ásia	38
1.2.1 Índia	38
1.3 América	41
1.3.1 Brasil	41
1.4 África	42
1.4.1 Burkina Faso	42
1.4.2 Etiópia	43
1.4.3 Somália	44
1.4.4 Uganda	45
1.4.5 Quênia	46
2. ASPETOS CLÍNICOS	48
2.1 Coinfeção Assintomática	48
2.2 Coinfecção Leishmaniose Visceral/VIH	48
2.2.1 Coinfecção Leishmaniose Dérmica Pós Kala-Azar/VIH	51

Índice

2.2.2 Coinfecção Leishmaniose Visceral/VIH em Mulheres Grávidas	52
2.3 Coinfecção Leishmaniose Cutânea/VIH	53
2.3.1 Coinfecção Leishmaniose Cutânea Localizada/VIH	53
2.3.2 Coinfecção Leishmaniose Recidiva Cutis/VIH	53
2.3.3 Coinfecção Leishmaniose Cutânea Disseminada/VIH	53
2.3.4 Coinfecção Leishmaniose Cutânea Difusa/VIH	53
2.3.5 Coinfecção Leishmaniose Mucocutânea/VIH	54
2.3.6 Coinfecção Leishmaniose Cutânea/VIH em Mulheres Grávidas	54
2.4 Coinfecção Doença de Reconstituição Imunológica (DRI)/VIH.....	55
3. IMUNOPATOGÉNESE	56
4. DIAGNÓSTICO	59
4.1. Parasitológico	59
4.1.1 Microscopia	59
4.1.2 Cultura.....	60
4.2. Serológico.....	60
4.3 Antigénico.....	61
4.4 Molecular	61
4.5 Estratégia de Diagnóstico nos Serviços de Saúde de Áreas Endémicas	65
4.6 Estratégia de Diagnóstico em Situações de Transmissão Vertical.....	66
5. TERAPÊUTICA.....	67
5.1 Leishmaniose	67
5.1.1 Antimoniais Pentavalentes (AP) - Sb ⁵⁺	67
5.1.2 Desoxicolato de Anfotericina B (ANB).....	69
5.1.3 Anfotericina B Lipídica	70
5.1.4 Miltefosina.....	70
5.1.5 Sulfato de Paramomicina ou Aminosidina	71
5.1.6 Isotionato de Pentamidina.....	72
5.1.7. Outros Fármacos.....	72
5.1.8 Combinações	73
5.2 Outras Abordagens Terapêuticas	75
5.2.1 Esplenotomia.....	75
5.3 Fármacos Antirretrovirais.....	75
5.4 Tratamento da Coinfecção Leishmaniose – VIH nas Mulheres Grávidas	76
5.4.1 Antimoniais Pentavalentes.....	77
5.4.2 Anfotericina B.....	77
5.4.3 Miltefosina.....	77

Índice

5.4.4 Sulfato de Paramomicina ou Aminosidina	77
5.4.5 Isotionato de Pentamidina.....	78
5.4.6 Antirretrovirais	78
6. MONITORIZAÇÃO	80
6.1 Teste de cura (TC)	80
6.2 Esquemas de Profilaxia Secundária	80
6.3 Monitorização da Mãe e do Feto no Período Anteparto	81
7. PREVENÇÃO	82
7.1 Prevenção da exposição à Leishmaniose	82
7.1.1 Medidas Gerais.....	82
7.1.2 Prevenção da Transmissão Vertical.....	83
7.1.3 Profilaxia Primária	83
7.1.3.1 Vacinas Vivas Atenuadas.....	84
7.1.3.2 Vacinas Inativadas ou Inertes.....	84
7.1.3.3 Vacinas de Proteínas Recombinantes.....	84
7.2 Prevenção da Exposição ao VIH.....	85
7.2.1 Medidas Gerais.....	85
7.2.2 Prevenção da Transmissão Vertical.....	85
CONCLUSÕES	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

Índice de Figuras

Índice de Figuras

Figura 1- Classificação Taxonómica da Leishmânia.....	19
Figura 2 - Protozoário do Género Leishmânia, Forma Promastigota, Presente no Vektor Flebótomo	19
Figura 3 - Ciclo de Vida do Parasita do Género <i>Leishmânia</i>	21
Figura 4 - Vektor da Leishmaniose.....	22
Figura 5 - Ciclo de Vida do Vektor da Leishmaniose	22
Figura 6 - Representação Esquemática dos Ciclos de Transmissão da Leishmaniose.....	23
Figura 7 - Apresentações Clínicas da Leishmaniose	25
Figura 8 - Possíveis Vias de Transmissão Vertical de Parasitas.....	26
Figura 9 - Ciclo de Replicação do VIH-1	28
Figura 10 - Curso Típico de uma Infecção por VIH-1.....	30
Figura 11 - Taxas de Infecção Perinatal por VIH em Diferentes Etnias dos Estados Unidos da América, entre 2009-2013	31
Figura 12 - Número de Indivíduos (Crianças e Adultos) com VIH em 2015	33
Figura 13 - Comparação entre a Distribuição da Leishmaniose e da Coinfeção com VIH entre 1990-1998	34
Figura 14 - Incidência da Coinfeção Leishmaniose/VIH nos Países do Sudoeste Europeu	35
Figura 15 - Número de Casos Europeus por Localidade e Densidade Populacional da Coinfeção Leishmaniose/VIH	36
Figura 16 - Faixa Etária dos Doentes Coinfetados e dos UDIV	37
Figura 17 - Distribuição por Grupo de Risco da Coinfeção no Sudoeste Europeu em 2001	38
Figura 18 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose na Índia.....	39
Figura 19 - Prevalência de VIH em Doentes com VL, na Índia, Estratificados por Sexo e Idade	40

Índice de Figuras

Figura 20 – Representação Esquemática da Disseminação do VIH-1 e do Protozoário <i>L.donovani</i> na Índia	40
Figura 21 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose no Brasil.....	41
Figura 22 - Distribuição Geográfica de LV na África Oriental.....	42
Figura 23 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose na Etiópia....	43
Figura 24 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose na Somália..	44
Figura 25 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose no Uganda. .	45
Figura 26 - Áreas Endémicas de LV no Quênia.....	46
Figura 27 – Áreas Endémicas de LC no Quênia.....	46
Figura 28 – Número de Casos e Incidência de LV no Quênia em 2008.....	47
Figura 29 – Hepatomegália e Esplenomegália num Doente com LV/VIH	50
Figura 30 – Lesões Cutâneas com LC em Doentes Grávidas Infetadas com LC	54
Figura 31 – Representação Esquemática de DRI.....	55
Figura 32 – Diagrama Esquemático da Imunopatogénese Inerente à Infecção por Leishmaniose, VIH e Coinfeção	57
Figura 33 – Representação Esquemática da Relação entre os Níveis de TH1 e TH2, Carga Parasitária e Influência da Infecção pelo VIH e do Tratamento nos Diferentes Tipos de Leishmaniose	58
Figura 34 – Microscopia: Formas Amastigotas no Interior de um Macrófago de um Aspirado de Medula Óssea.	60
Figura 35 – Algoritmo Diagnóstico da Coinfeção.	66
Figura 36 – Mapa Ilustrativo dos Níveis de Resistência à Terapêutica para a Leishmaniose na Índia (Bihar).....	68
Figura 37 – Estrutura Química dos Antimoniais Pentavalentes.....	69
Figura 38 – Estrutura Química da Anfotericina B.....	70
Figura 39 – Estrutura Química da Miltefosina	71
Figura 40 – Estrutura Química da Paramomicina	71
Figura 41 – Estrutura Química da Pentamidina	72
Figura 42 – Estrutura Química do Cetaconazol.	72

Índice de Figuras

Figura 43 - Estrutura Química do Fluconazol.....	73
Figura 44 – Estrutura Química do Itraconazol.....	73
Figura 45 – Diagrama Esquemático da Circulação Materna e Fetal na Placenta Humana	76
Figura 46 - Cascata de Prevenção da Transmissão Vertical do VIH.....	86

Índice de Tabelas

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Protozoários do Género Leishmânia Encontrados em Humanos.....	20
Tabela 2 - Casos Reportados de LV Congénita.....	27
Tabela 3 - Fases da Infecção pelo VIH.....	29
Tabela 4 - Casos Reportados Anualmente de LV e LC.....	33
Tabela 5 - Número de Coinfeção Leishmaniose/VIH Recolhido pela OMS em Quatro Países do Sudoeste Europeu.....	36
Tabela 6 - Distribuição por Sexo da Coinfeção entre os 1911 Casos Reportados na Europa.....	37
Tabela 7 - Classificação Clínica dos 1235 Casos de Coinfeção Oriundos do Sudoeste Europeu.....	37
Tabela 8 - Epidemiologia da Leishmaniose e do VIH na Índia.....	39
Tabela 9 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH no Brasil.....	41
Tabela 10 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH na Etiópia.....	43
Tabela 11 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH na Somália.....	44
Tabela 12 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH no Uganda.....	45
Tabela 13 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH no Quénia.....	47
Tabela 14 – Comparação das Diferentes Apresentações de LV.....	49
Tabela 15 – Frequência dos Aspetos Clínicos em LV Aguda/VIH.....	49
Tabela 16 – Parâmetros Laboratoriais na Coinfeção LV/VIH.....	51
Tabela 17.A – Resumo dos Métodos de Diagnóstico Utilizados na Identificação de Situações de Coinfeção Leishmaniose/VIH.....	62
Tabela 17.B (Continuação) – Resumo dos Métodos de Diagnóstico Utilizados na Identificação de Situações de Coinfeção Leishmaniose/VIH.....	63
Tabela 17.C (Continuação) – Resumo dos Métodos de Diagnóstico Utilizados na Identificação de Situações de Coinfeção Leishmaniose/VIH.....	64
Tabela 18 – Métodos de Diagnóstico Utilizados nos Diferentes Níveis de Cuidados de Saúde.....	65
Tabela 19 - Terapêutica Para a Leishmaniose.....	74

Índice de Tabelas

Tabela 20 - Terapêutica Preferencial Durante o Período Gestacional, Intraparto e Pós-parto.....	79
Tabela 21 - Fármacos Usados como Terapêutica de Manutenção nas Zonas Endémicas para LV Zoonótica.....	81
Tabela 22 – Monitorização na Gravidez.....	81

Objetivos

Objetivos

A presente monografia incide sobre a temática de crescente pertinência que é a coinfecção Leishmaniose/VIH em gestantes, abordando os diferentes aspetos da coinfecção e focando sobretudo na transmissão vertical da mesma, com o intuito de desenvolver questões como a escassez de investigação e por conseguinte a parca existência de dados nesta área.

Materiais e Métodos

A elaboração da presente monografia teve como base a análise, interpretação e síntese de vários artigos científicos originais e de revisão, bem como a consulta de páginas na *internet*, publicados no período compreendido entre os anos de 1996 a 2017.

Para o ato de pesquisa foram utilizadas palavras chave como *VIH*, *Leishmaniose*, *Coinfeção*, *Transmissão Vertical*, *Infecção Congénita*, *Infecção Perinatal*, *Gravidez*, tendo sido selecionado como filtro de pesquisa avançada a categoria de espécie humana.

As fontes para a obtenção de bibliografia foram a plataforma *Pubmed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) e ainda as páginas referentes ao CDC (www.cdc.gov) e WHO (<http://www.who.int/en/>). A pesquisa foi realizada no período compreendido entre o dia 21 de Maio de 2017 a 19 de Setembro de 2017.

Introdução

Introdução

1. Infecção por Leishmaniose

A Leishmaniose engloba um conjunto de patologias infecciosas crónicas, passíveis de serem causadas por um protozoário parasita intracelular obrigatório, que pertence ao género *Leishmânia* (Fig. 2), estando presente num grande número de vertebrados, incluindo o homem e englobando entre 21 a 30 espécies (WHO (A), 2016). As espécies são morfologicamente indistinguíveis (Fig. 1), sendo a sua distinção feita mediante a utilização de métodos moleculares, análise de isoenzimas e anticorpos monoclonais (CDC (A), n.d.).

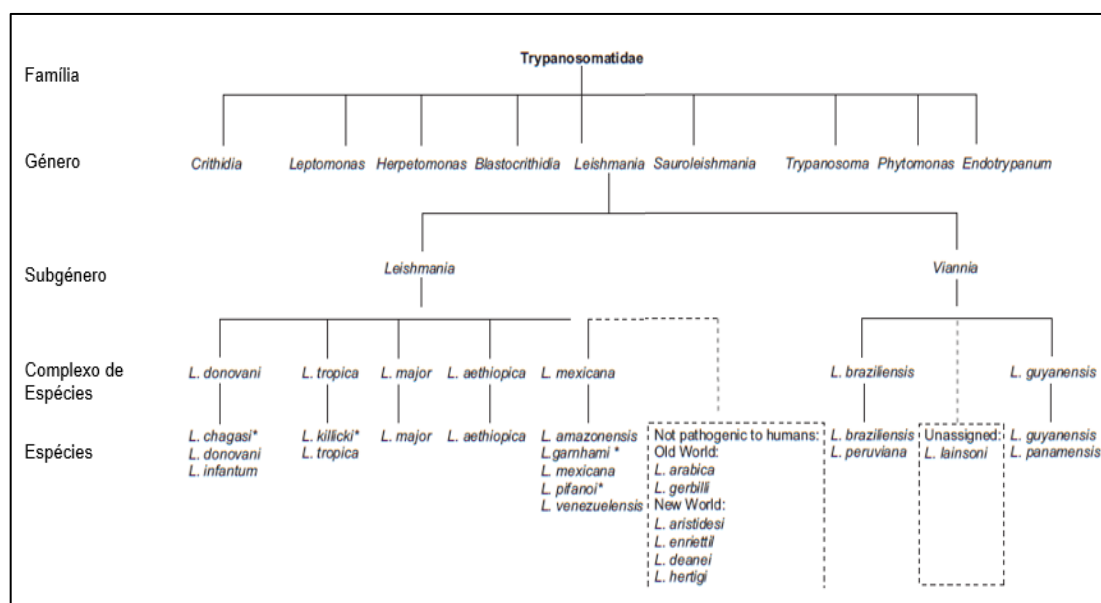


Figura 1 - Classificação Taxonómica da *Leishmânia*. Adaptado de (Boelaert et al., 2007).

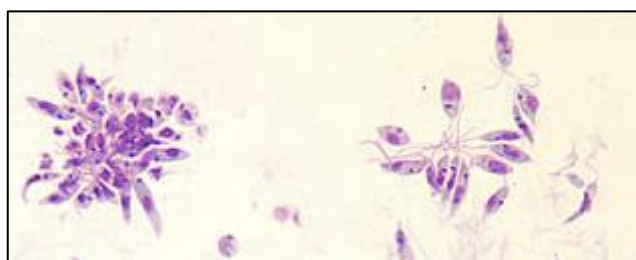


Figura 2 - Protozoário do Género *Leishmânia*, Forma Promastigota, Presente no Vetor Flebótomo. Adaptado de (CDC (B), n.d.).

Introdução

Tabela 1 – Protozoários do Gênero *Leishmânia* Encontrados em Humanos. Adaptado de (Boelaert et al., 2007).

Subgênero	<i>L. (Leishmânia)</i>	<i>L. (Leishmânia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>
Velho Mundo (Hemisfério Oriental)	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. killicki (a)</i>		
Novo Mundo (Hemisfério Ocidental)	<i>L. infantum</i>		<i>L. brazillensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. lindenbergi</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. colombiensis (b)</i>	<i>L. brazillensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>
Principal Tropismo	Visceral	Cutâneo	Cutâneo	Mucocutâneo
a - Classificação da espécie em discussão.				
b - Posição taxonômica em discussão.				

A transmissão inicia-se com a infecção do vetor (flebótomo), um inseto fêmea, com cerca de 2-3 mm de diâmetro, aquando da sua picada num ser infetado e efetiva-se na nova alimentação do inseto hematófago, com a passagem do parasita na sua fase infecciosa, num processo conhecido como metaciclologénese (J Alvar et al., 1997).

Introdução

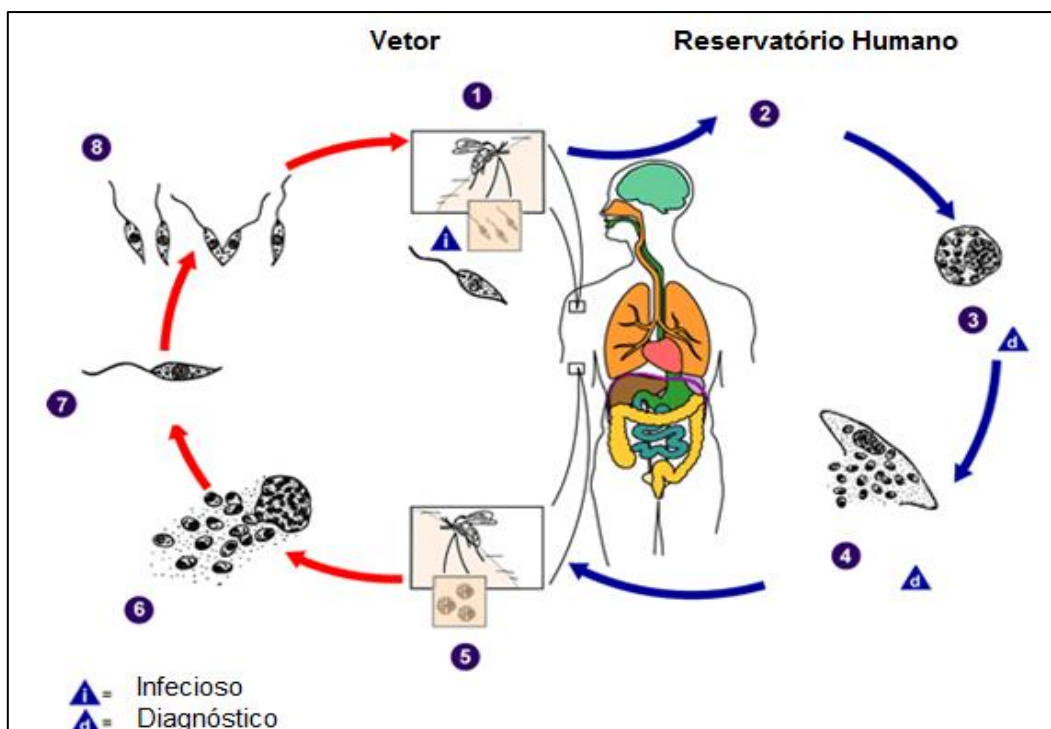


Figura 3 - Ciclo de Vida do Parasita do Gênero *Leishmania*. 1 - Os insetos flebátomos fêmea alimentam-se de sangue, inserindo, neste processo os promastigotas na pele; 2 - Os promastigotas são fagocitados por células mononucleares fagocitárias nomeadamente macrófagos; 3 - Os promastigotas transformam-se em amastigotas; 4 - Os amastigotas multiplicam-se dentro das células de inúmeros tecidos e invadem novas células; 5 e 6 –As fêmeas alimentam-se de sangue e ingerem os macrófagos infectados com amastigotas; 7 - No intestino os amastigotas transformam-se em promastigotas; 8 - As estruturas promastigotas dividem-se e migram para a probóscide do inseto. Adaptado de (CDC (A), n.d.).

Somente as fêmeas funcionam como vetores, pois alimentam-se de sangue, que é necessário ao desenvolvimento dos seus ovos (WHO (B), 2014). Os únicos vetores conhecidos de transmissão da Leishmaniose são espécies e subespécies dos géneros *Phlebotomus* no velho mundo e *Lutzomyia* no novo mundo (Boelaert et al., 2007). São conhecidas cerca de 500 espécies de flebátomos, sendo que apenas 30 são responsáveis pela transmissão da Leishmaniose (WHO (C), 2016). Estes insetos são passíveis de serem encontrados em regiões do globo, com climas temperados e tropicais, efetuando a sua rotina de alimentação no período de tempo que compreende o final da tarde e noite (WHO (B), 2014). Depositam os seus ovos em locais onde as larvas conseguem facilmente aceder a condições de temperatura, humidade e matéria orgânica propícias ao seu desenvolvimento, nomeadamente em troncos de árvores,

Introdução

abrigo de animais, tocas de roedores, ranhuras de edifícios degradados, lixo doméstico, entre outros (WHO (B), 2014).



Figura 4 - Vetor da Leishmaniose. Adaptado de (WHO (B), 2014).

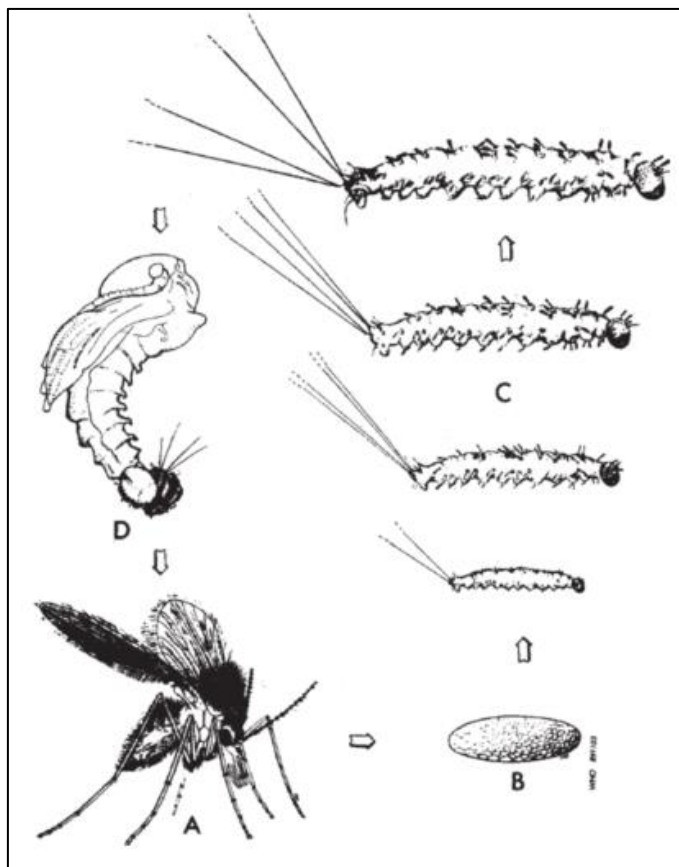


Figura 5 - Ciclo de Vida do Vetor da Leishmaniose. Adaptado de (Boelaert et al., 2007).

Introdução

São conhecidos 3 ciclos de transmissão (Fig. 6), sendo eles o zoonótico silvestre, zoonótico rural e o antroponótico (Jorge Alvar et al., 1996). No ciclo zoonótico silvestre a transmissão do parasita ocorre entre os animais selvagens, funcionando o inseto como vetor e afetando o homem apenas quando este interage com a floresta (Jorge Alvar et al., 1996). No ciclo zoonótico rural, o mais comum dos três, a transmissão ocorre dos animais selvagens para os animais domésticos, que passam a funcionar como reservatórios da *Leishmânia*, o que coloca o homem em maior proximidade com o parasita (Jorge Alvar et al., 1996). Por último, o ciclo antroponótico em que o próprio homem funciona como reservatório e os vetores ou o contacto sanguíneo permitem a transmissão de parasitas, nomeadamente partilha de seringas, transfusões sanguíneas e transmissão vertical (Boelaert et al., 2007).

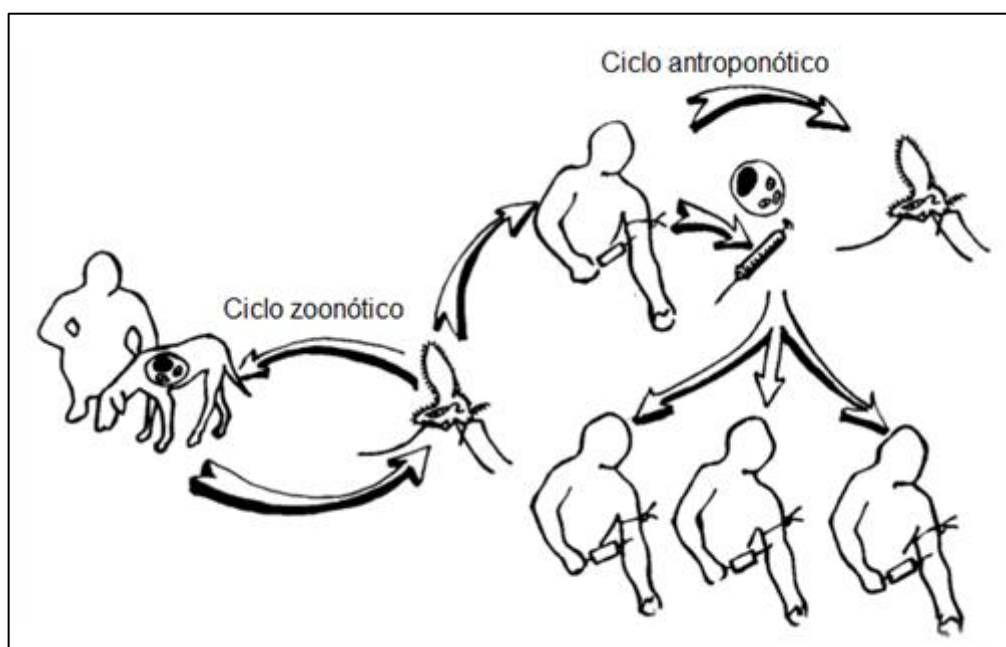


Figura 6 - Representação Esquemática dos Ciclos de Transmissão da Leishmaniose. Adaptado de (J Alvar et al., 1997).

A infecção por Leishmaniose apresenta um período de incubação que pode variar entre 2 a 6 meses, podendo apenas demorar algumas semanas ou até mesmo anos e engloba apenas os indivíduos que desenvolvem sintomatologia decorrente da infecção e não os que simplesmente se encontram infetados com o parasita (Panagopoulos et al., 2017; WHO (A), 2016). Segundo a WHO (D) (2000), na generalidade de indivíduos imunocompetentes, a infecção permanece assintomática ou subclínica, podendo alguns fatores de risco despoletar a sua evolução para a fase sintomática, nomeadamente má nutrição, terapia imunossupressora e ainda a coinfecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). São conhecidas três

Introdução

apresentações clínicas principais, nomeadamente a forma cutânea (LC), mucocutânea (LMC) e visceral (LV) (WHO (E), 2014). A LC é a apresentação clínica mais comum, resultando, da picada do inseto, lesões nodulares ou papulares localizadas em regiões expostas do corpo, como face e membros e que podem evoluir para situações de maior gravidade como úlceras, que apesar de frequentemente apresentarem cura espontânea, podem deixar cicatrizes desfigurantes permanentes (CDC (C), n.d.; WHO (F), 2014). A LMC é a apresentação clínica menos comum, sendo considerada uma sequela de LC, podendo ocorrer destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz (localização mais frequente), boca, garganta e tecidos adjacentes (CDC (C), n.d.; WHO (F), 2014). Por fim a LV, também conhecida como Kala-Azar, surge como a forma predominante em indivíduos coinfectados com VIH, atingindo órgãos internos, assim como fígado, baço e medula óssea, fazendo parte da sintomatologia picos de febre, perda de peso, hepato e esplenomegalia, anemia, leucopénia e trombocitopénia, podendo mesmo ser fatal quando não tratada (CDC (C), n.d.; WHO (F), 2014). Em doentes que se encontram infetados com LV ou que apresentam recuperação aparente (sem sintomatologia num período de seis meses a um ano), pode surgir Leishmaniose dérmica pós Kala-Azar (LDPK), uma complicação caracterizada por erupção cutânea hipopigmentada de natureza nodular, macular ou maculopapular (WHO (F), 2014). O prognóstico varia em regiões do globo distintas, sendo esta apresentação clínica importante na manutenção da transmissão LV, uma vez que estes doentes funcionam como reservatórios do parasita (WHO (F), 2014).

A Leishmaniose é endémica em mais de 97 países, em todos os continentes à exceção da Austrália e Antártica (Boelaert et al., 2007; CDC (D), n.d.). Dados relativos à incidência revelam o surgimento de cerca de 2 milhões de novos casos anuais, sendo 1,5 milhões relativos à LC e apenas 0,5 milhões à LV, encontrando-se cerca de 350 mil pessoas em risco (Boelaert et al., 2007). Afeta essencialmente países em desenvolvimento, estando intimamente relacionada com precárias condições habitacionais e higieno-sanitárias, má-nutrição, deslocamentos populacionais, sistema imunitário comprometido, falta de recursos e fatores ambientais e climáticos (WHO (E), 2017). O género masculino é o mais atingido, o que pode ser motivado por um lado, por uma maior exposição ocupacional dos homens comparativamente com as mulheres e por outro, com uma sub-deteção nas mulheres em sociedades tradicionalmente dominadas pelos homens (Boelaert et al., 2007).

Introdução

Uma das maiores barreiras ao controlo da Leishmaniose, sobretudo a LV resulta da sua interação com o VIH, surgindo frequentemente como infecção oportunista (IO) (WHO (G), 2014).

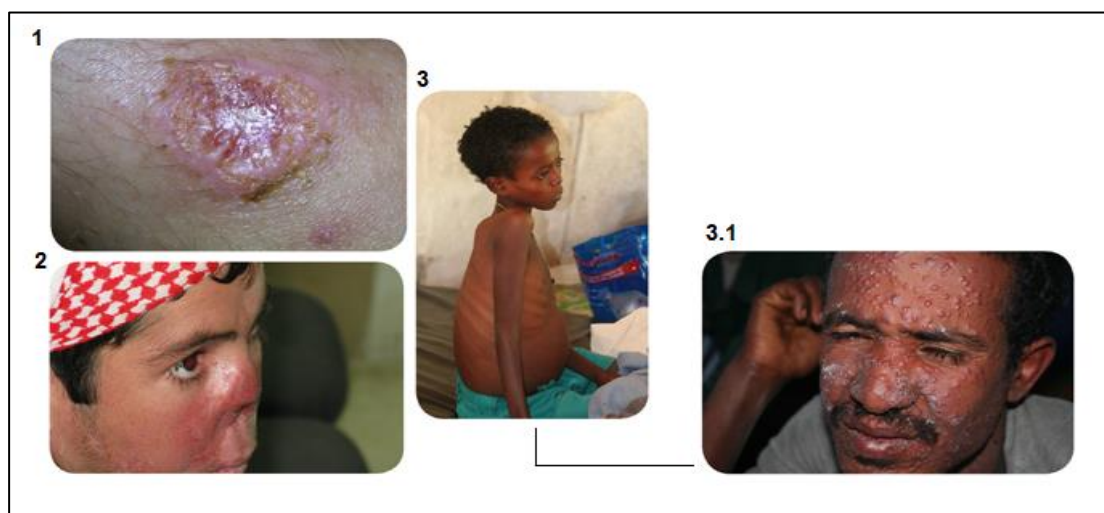


Figura 7 - Apresentações Clínicas da Leishmaniose. 1- LC; 2 - LMC; 3 - LV; 3.1 - LDPK. Adaptado de (WHO (A), 2016).

A gravidez é uma condição acompanhada por alterações no sistema imunitário, nomeadamente uma progressiva passagem de imunidade celular para a imunidade humoral, descrita em ratos e humanos, o que aumenta o risco de infeções por agentes frequentemente destruídos por linfócitos T CD4⁺ (Pagliano, 2005). Assim sendo, durante este período, as mulheres são mais suscetíveis à infeção por Leishmaniose, podendo mesmo haver uma reativação de uma infeção precedente (Meinecke et al., 1999). Ao nível de uma infeção por LC ocorrem lesões atípicas, mais exuberantes e com risco fetal acrescido (Morgan et al., 2007). É a infeção por LV que carece de especial atenção, na medida em que acarreta uma série de complicações quando não tratada, das quais se destacam anemia severa na mãe, aborto espontâneo, nascimentos prematuros, e Leishmaniose congénita (Boelaert et al., 2007; Patrícia et al., 2008). A forma de transmissão (Fig. 8) encontra-se ainda pouco esclarecida, surgindo três hipóteses explicativas para esta questão (Famularo & Mancini, 2016). A primeira sugere que a transmissão ocorre através do contacto com o sangue infetado durante o parto (transmissão perinatal), a segunda incide sobre a transmissão placentária (transmissão congénita), enquanto que a terceira engloba o período pós parto, mais especificamente durante a amamentação que, na patologia em questão, não se verifica (Panagopoulos et al., 2017). A transmissão vertical tem um curso semelhante às restantes formas de infeção por LV, manifestando-se no primeiro ano de vida da criança (Famularo & Mancini, 2016). Segundo Figueiró-Filho

Introdução

et al., (2004), nas áreas endêmicas de LV é difícil distinguir este tipo de infecção de outros tipos mediados por vetor, na medida em que, em ambas as situações ocorre a multiplicação do parasita nas células mononucleares fagocitárias, com destruição do sistema imunitário e processo inflamatório subjacente. Boelaert et al., (2007) sublinha o risco da infecção, que se traduz frequentemente em morbimortalidade materna, neonatal e fetal, reforçando a relação positiva benefício/risco do tratamento atempado, mesmo tendo em conta as limitações de certas terapêuticas durante a gravidez, não só pelas complicações conhecidas, como também pelo desconhecimento que advém da escassez de estudos nesta subpopulação.

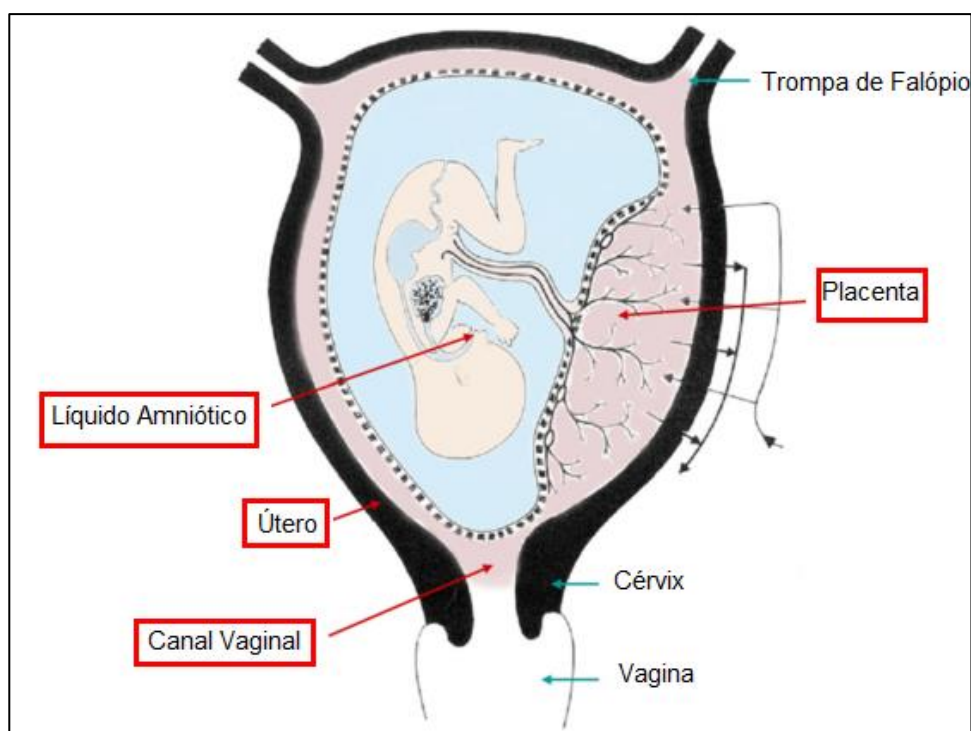


Figura 8 – Possíveis Vias de Transmissão Vertical de Parasitas. Adaptado de (Carlier, Truyens, & Deloron, 2012).

Introdução

Tabela 2 - Casos Reportados de LV Congênita. Adaptado de (Figueiró-Filho et al., 2004; Meinecke et al., 1999).

Autor	Ano	País	Mãe		Recém-Nascido	
			Sintomas	Tratamento	Sintomas	Evolução
Low e Cook	1926	Inglaterra	Sim	Não	Sim	Cura
Banerji	1955	Índia	Sim	Não	Sim	Cura
Blanc	1984	França	Sim	Não	Sim	Cura
Mital	1987	Índia	Sim	Não	Sim	Cura
Nyakundi	1988	Quênia	Sim	Não	Sim	Cura
Yadav	1989	Índia	Sim	Não	Sim	Cura
Eltoum	1992	Sudão	Sim	Não	Sim	Morte
Elamin	1992	Sudão	Sim	Não	Sim	Morte
Meinecke	1995	Alemanha	Não	Não	Sim	Cura
Sharma	1996	Índia	Não	Não	Sim	Cura

2. Infecção por VIH

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), primeiramente descrito em 1981, é um retrovírus que apresenta dois tipos, o VIH-1, isolado em 1983 e VIH-2, isolado em 1986, sendo o tipo 1 mais prevalente a nível mundial, enquanto o tipo 2 está confinado a regiões da África Ocidental, Índia, França e Brasil (CDC (E), 2011). Ambas as tipologias são responsáveis pela evolução da infecção até à fase de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), embora isto seja menos provável de acontecer com VIH-2 (CDC (E), 2011).

O VIH infeta as células do sistema imunitário responsáveis por debelar as infeções (Fig. 9), nomeadamente os linfócitos T CD4⁺, reduzindo-os drasticamente em número, ao ponto do surgimento de infeções oportunistas ou até mesmo cancro (CDC (F), n.d.).

Introdução

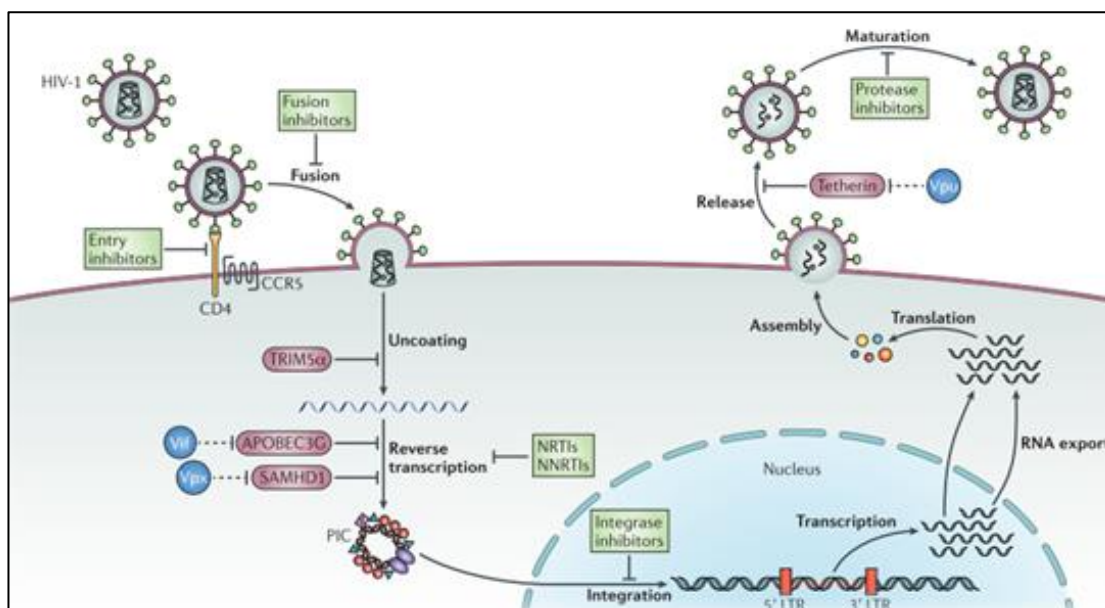


Figura 9 - Ciclo de Replicação do VIH - 1. Adaptado de Adaptado de (Barré-Sinoussi et al., 2013).

Introdução

Tabela 3 - Fases da Infecção pelo VIH. Adaptado de (CDC (F), n.d.).

Infecção Aguda	Sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas surgem num período de 2 a 4 semanas após a infeção e são característicos de uma gripe.
	Critérios Analíticos	<ul style="list-style-type: none"> Nesta fase existem grandes quantidades de vírus em circulação e como tal os indivíduos infetados são muito contagiosos.
Latência Clínica	Sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Período assintomático: <ul style="list-style-type: none"> <u>Sem antirretrovirais (ARVs)</u>: uma década. <u>Com ARVs</u>: várias décadas.
	Critérios Analíticos	<ul style="list-style-type: none"> O vírus está ativo, mas tem uma baixa taxa de replicação. Os indivíduos infetados continuam a ser contagiosos, embora este risco diminua nos que fazem ARVs. No final desta etapa aumenta a carga viral, diminuindo consequentemente os linfócitos T CD4⁺.
SIDA	Sintomas	<ul style="list-style-type: none"> É a fase mais severa da infeção, sendo caracterizada por mais de 20 infeções oportunistas ou cancro. Sintomas comuns incluem: febre, arrepios, linfadenopatia, fraqueza e perda de peso.
	Critérios Analíticos	<ul style="list-style-type: none"> Os indivíduos infetados têm nesta fase uma elevada carga viral sendo muito contagiosos. T CD4 + < 200 células /mm.

Introdução

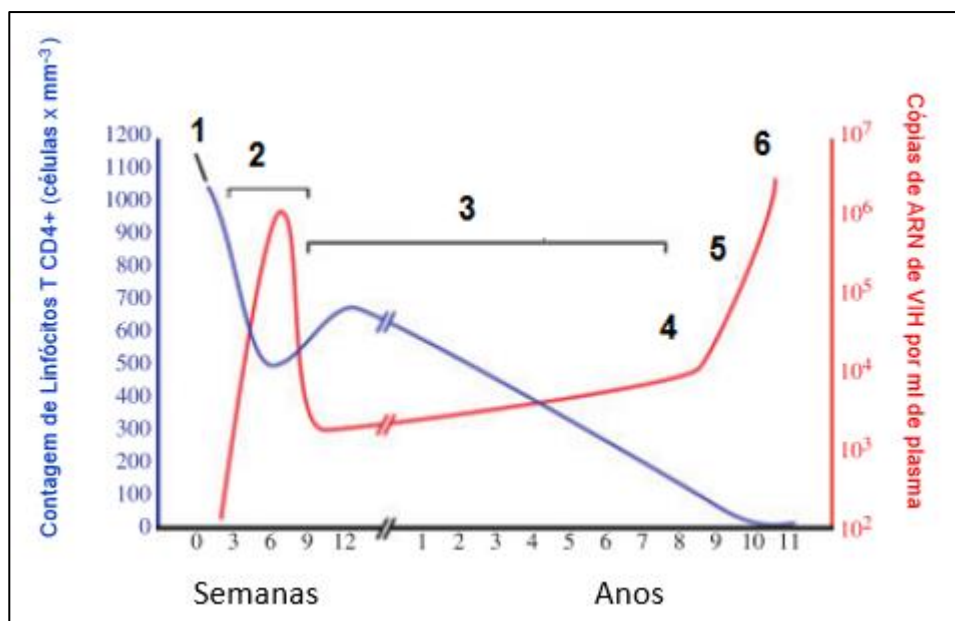


Figura 10 - Curso Típico de uma Infecção por VIH. 1 - Infecção Primária; 2 - Infecção Aguda; 3 - Latência Clínica; 4 - Sintomas Constitutivos; 5 - Infecções Oportunistas; 6- Morte. Adaptado de (Kallings, 2008).

Ainda não existe cura definitiva para o VIH, embora tenha sido desenvolvido terapêutica antirretroviral que impede a evolução para fases de maior gravidade e reduz a possibilidade de transmissão a outros indivíduos (CDC (F), n.d.). A introdução desta terapêutica nos anos 90 permitiu aumentar drasticamente a esperança média de vida dos infetados para valores muito semelhantes aos encontrados nos não infetados (CDC (F), n.d.).

Dados da Organização Mundial de Saúde relativos ao ano de 2015 revelaram cerca de 37,5 milhões de indivíduos infetados, sendo a incidência de 2,1 milhões e o número de mortes motivadas pela infeção de 1,1 milhões (WHO (H), 2016). O VIH é passível de ser transmitido através de relações sexuais não protegidas, pela via sanguínea tais como: transfusões sanguíneas, partilha de seringas entre os utilizadores de drogas intravenosas (UDIV), acidentes de trabalho com material perfurante/cortante e contaminado (muito comum nos profissionais de saúde) e, de mãe para filho, durante o período gestacional, parto ou amamentação (WHO (H), 2016). Relativamente à transmissão vertical, dados da WHO (I), (2016) apontam para taxas na ordem dos 15 a 45%, que podem ser reduzidas abaixo dos 5% na sequência de intervenção específica durante estes períodos. De entre os procedimentos preconizados destacam-se ARVs para a mãe (ao longo da gravidez) e para o recém-nascido (durante um período de 4 a 6 semanas), bem como medidas que impeçam a aquisição do vírus pelas mães, parto por cesariana, ausência de amamentação e de

Introdução

pré-mastigação da comida para os recém-nascidos (CDC (G), n.d.). Em crianças que ainda assim sejam infectadas pelo VIH, o início atempado de ARVs é fundamental para impedir a progressão da patologia, que já é naturalmente mais rápida nas crianças do que nos adultos (CDC (G), n.d.). Tendo em conta que o desconhecimento da infeção por parte das gestantes pode ser um mecanismo importante na transmissão, o CDC (G), (n.d.) recomenda que o teste seja incluído nos cuidados pré-natais.

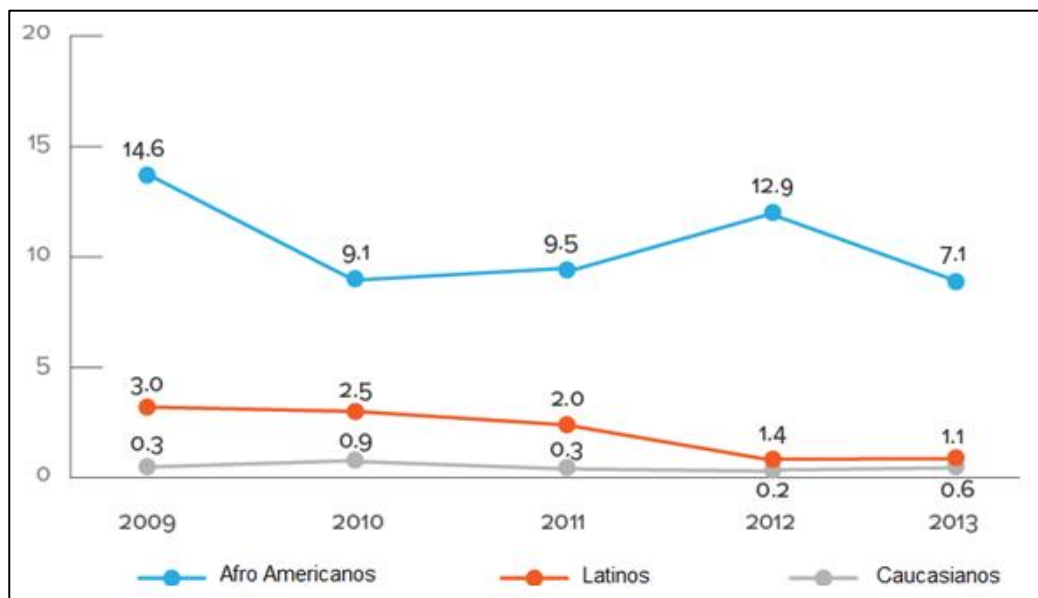


Figura 11 - Taxas de Infecção Perinatal por VIH em Diferentes Etnias dos Estados Unidos da América, entre 2009-2013. Azul – Afro americanos; Laranja – Latinos; Cinzento – Caucasianos. Adaptado de (CDC (G), n.d.).

3. Coinfeção Leishmaniose-VIH

O primeiro caso de coinfeção Leishmaniose/VIH foi reportado pela primeira vez em 1985 (Jorge Alvar et al., 2008). Até Março de 2010, cerca de 35 países, sobretudo do sudoeste Europeu reportaram casos de coinfeção LV/VIH, sendo que cerca de 70% dos casos de LV estão associados a VIH maioritariamente do tipo 1, embora também possa existir em VIH-2 (Pintado & López-Vélez, 2001; WHO (G), 2014). A LV é a apresentação clínica predominantemente encontrada em situações de coinfeção, seguida de LC (WHO (D), 2000). Grande parte dos casos são identificados em indivíduos adultos, embora a coinfeção também possa ocorrer em crianças (Pintado & López-Vélez, 2001). O número crescente de casos de coinfeção surgiu na sequência da sobreposição de áreas endémicas de ambas as patologias, com o VIH mais característico de centros urbanos a afetar zonas rurais e, com a Leishmaniose,

Introdução

mais característica de meios rurais, a alcançar localizações periurbanas (WHO (D), 2000).

A coinfecção concomitante com VIH alterou profundamente o curso natural da Leishmaniose, na medida em que existe um risco aumentado, entre 100 a 2230 vezes, de um doente, infetado com o parasita do género *Leishmânia*, desenvolver infeção ativa (WHO (G), 2014). Para além disso, ambas as patologias atuam sinergicamente, uma vez que os indivíduos imunocomprometidos são naturalmente mais propensos a contrair a infeção por LV, sendo que esta é responsável por aumentar a taxa de replicação do VIH e simultaneamente causar uma imunossupressão cumulativa, motivando consequentemente uma rápida evolução para a fase clínica de SIDA (WHO (G), 2014).

Com a introdução da utilização dos ARVs a partir de 1997, verificou-se uma descida abrupta do número de casos de coinfecção, sobretudo ao nível dos países desenvolvidos do sul da Europa, contrariamente aos países em desenvolvimento, onde o acesso limitado a esta terapêutica levou ao aumento da prevalência (WHO (G), 2014).

Segundo CDC (H), (2009) não são conhecidos dados relativos ao risco de transmissão vertical do protozoário *Leishmânia* spp. em mulheres grávidas coinfetadas com VIH (CDC (H), n.d.).

Capítulo 1 – Epidemiologia

1. Epidemiologia

Com o intuito de melhor avaliar a extensão da coinfeção Leishmaniose/VIH, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou em 1991 um sistema de vigilância global designado de *Leishnet*, do qual fazem parte 28 instituições distribuídas globalmente (WHO (G), 2014). Segundo Desjeux & Alvar, (2003) o maior número de casos verifica-se nas proximidades destas instituições, devido à facilidade de identificação, contrariamente ao que acontece em locais mais distantes das mesma, onde o número de casos notificados é inferior ou mesmo nulo.

Tabela 4 - Casos Reportados Anualmente de LV e LC. Adaptado de (WHO (J), 2012).

Casos de VL Reportado/Ano		Casos de LC Reportados/Ano
875	Europa	85.555
3.662	América	66.941
45.119	Ásia	61.334
8.569	África	200
58.227	Total	214.036

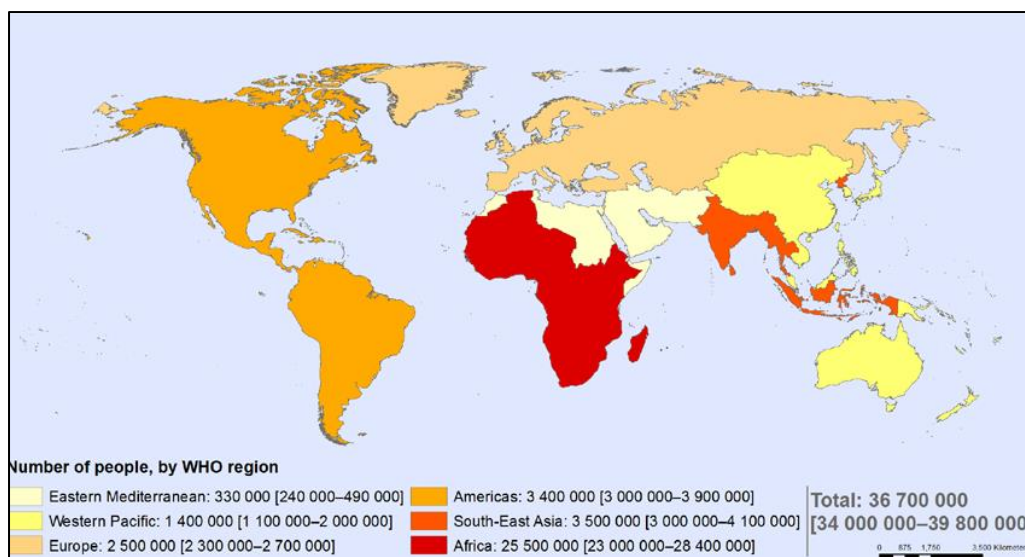


Figura 12 - Número de Indivíduos (Crianças e Adultos) com VIH em 2015.

Adaptado de (WHO (K), n.d.).

Capítulo 1 – Epidemiologia

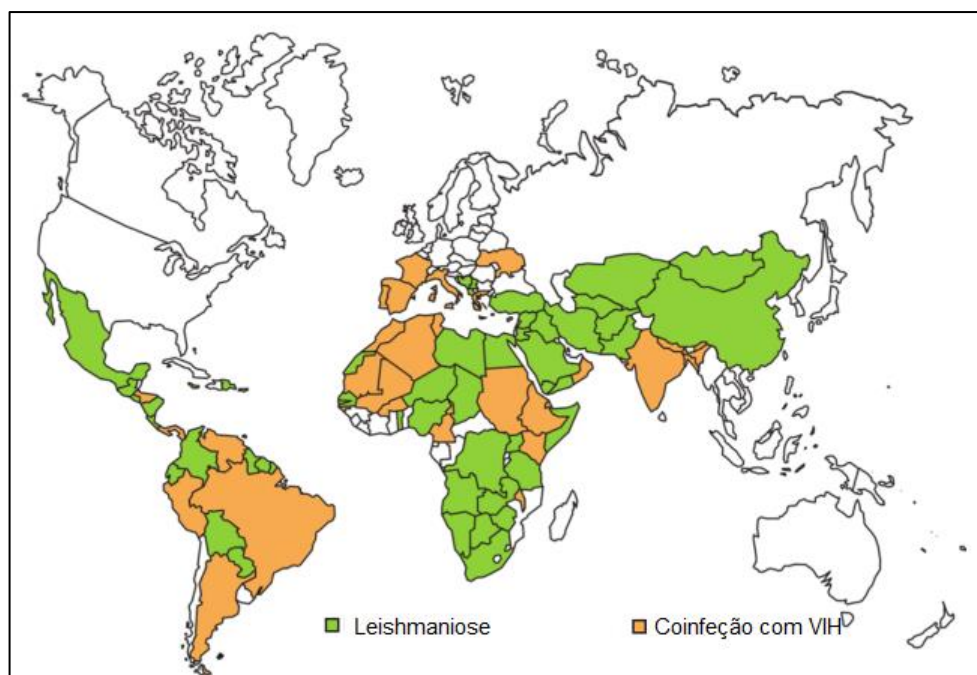


Figura 13 - Comparação entre a Distribuição da Leishmaniose e da Coinfeção com VIH entre 1990-1998. Adaptado de (Andreani et al., 2012).

1.1 Europa

O primeiro caso de coinfeção Leishmaniose/VIH no sudoeste Europeu foi identificado em 1985, tendo o número de casos reportados atingido o seu pico (717), em meados dos anos 90, altura conhecida como era pré-ARV (1990-1998), mais precisamente no período compreendido entre Janeiro de 1996 e Junho de 1998, sendo fatores preponderantes para tal ocorrência, a crescente dispersão da infeção por VIH, bem como a sobreposição das regiões endémicas de ambas as patologias (Lindoso et al., 2014; WHO (G), 2014). A partir do ano de 2001, altura conhecida como era pós-ARV (introdução de ARV em 1997), ocorreu uma inversão do padrão mantido até então, com a diminuição do número de casos na generalidade de países Europeus, à exceção de Portugal (WHO (G), 2014). Até 2001 foram reportados um total de 1911 casos, 50% dos quais (1099) provenientes de Espanha (WHO (G), 2014).

O Sistema de Informação Geográfica (SIG) revelou que aproximadamente 80% dos casos reportados são oriundos de zonas urbanas, nomeadamente em Portugal, nas cidades de Porto e Lisboa, em Espanha, nas cidades de Barcelona, Madrid, Palma de Maiorca, Granada e Sevilha, em França, nas cidades de Canes, Nice, Marselha, Montpellier e Nimes e por fim na Itália, nas cidades de Génova, Milão e





Capítulo 1 – Epidemiologia

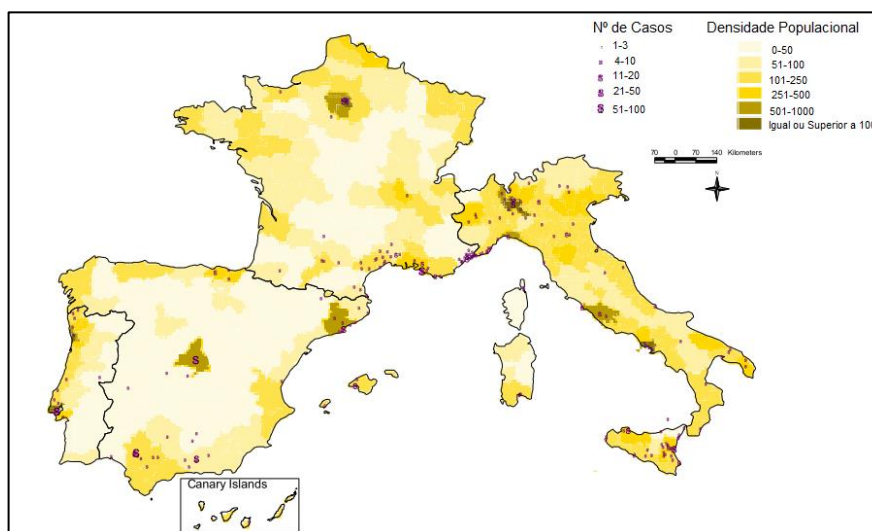
Catânia (Desjeux & Alvar, 2003). Verifica-se ainda que 75% dos casos habita em regiões costeiras correspondentes a grandes aglomerados populacionais (Jorge Alvar et al., 2008).



Figura 14 - Incidência da Coinfeção Leishmaniose/VIH nos Países do Sudoeste Europeu. Adaptado de (Ababa, 2000).

Capítulo 1 – Epidemiologia**Tabela 5** – Número de Coinfeção Leishmaniose/VIH Recolhido pela OMS em Quatro Países do Sudoeste Europeu. Adaptado de (*Jorge Alvar et al., 2008*).

Período	Número de Casos de Coinfeção				
					Total
Janeiro de 1990 – Junho de 1998	259	229	117	835	1.440
Janeiro 1996 – Junho 1998	132	85	88	412	717
Janeiro de 1990 – Janeiro de 2001	318	335	159	1.099	1.911
Janeiro de 2001 – Dezembro de 2006	29	42	98	130	299

**Figura 15** - Número de Casos Europeus por Localidade e Densidade Populacional da Coinfeção Leishmaniose/VIH. Adaptado de (*WHO (D), 2000*).

Nos últimos anos teve lugar uma profunda mudança no padrão epidemiológico da LV na Europa, na medida em que passou de uma infeção predominante em crianças com idade inferior a 15 anos (70% dos casos), para uma coinfeção onde os adultos (77,3%) do sexo masculino são os principais afetados (Desjeux & Alvar, 2003; WHO (D), 2000). A faixa etária abrangida é concordante com a dos UDIV, estando compreendida entre os 31 e os 50 anos de idade (WHO (D), 2000). De facto, os UDIV representam mais de 70% dos casos conhecidos, sendo simultaneamente o principal grupo de risco de ambas as infeções, quando analisadas separadamente (Desjeux & Alvar, 2003).

Capítulo 1 – Epidemiologia

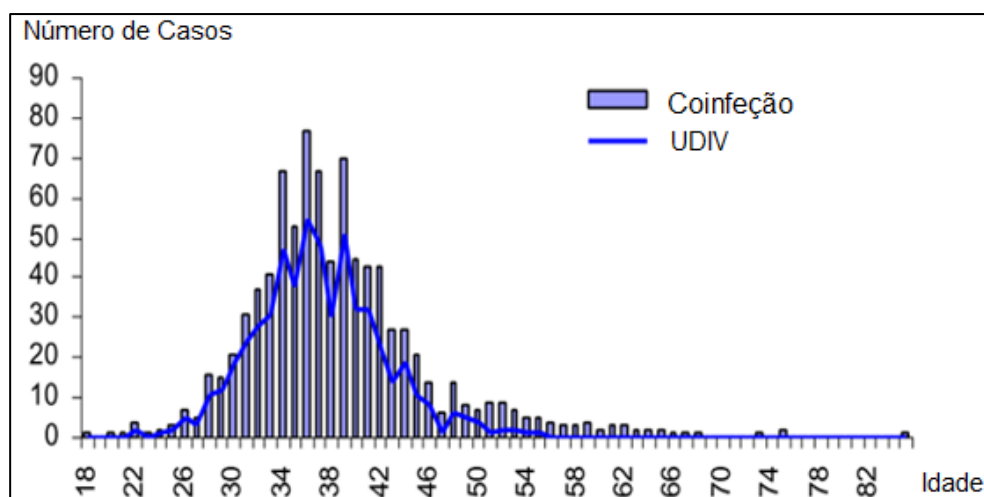


Figura 16 - Faixa Etária dos Doentes Coinfetados e dos UDIV. Adaptado de (WHO (D), 2000).

Tabela 6 – Distribuição por Sexo da Coinfeção entre os 1911 Casos Reportados na Europa. Adaptado de (Desjeux & Alvar, 2003).

Género	Número de Casos	Percentagem (%)
Masculino	1.088	56,9
Feminino	195	10,2
Não reportados	628	32,9

Tabela 7 – Classificação Clínica dos 1235 Casos de Coinfeção Oriundos do Sudoeste Europeu. Adaptado de (Desjeux & Alvar, 2003).

Tipo de infeção por Leishmaniose	Número de Casos	Percentagem (%)
LV típica	1.126	87,6
LV atípica	82	6,4
LC	61	4,8
Outra	9	0,7
LMC	4	0,3
Mista	3	0,2

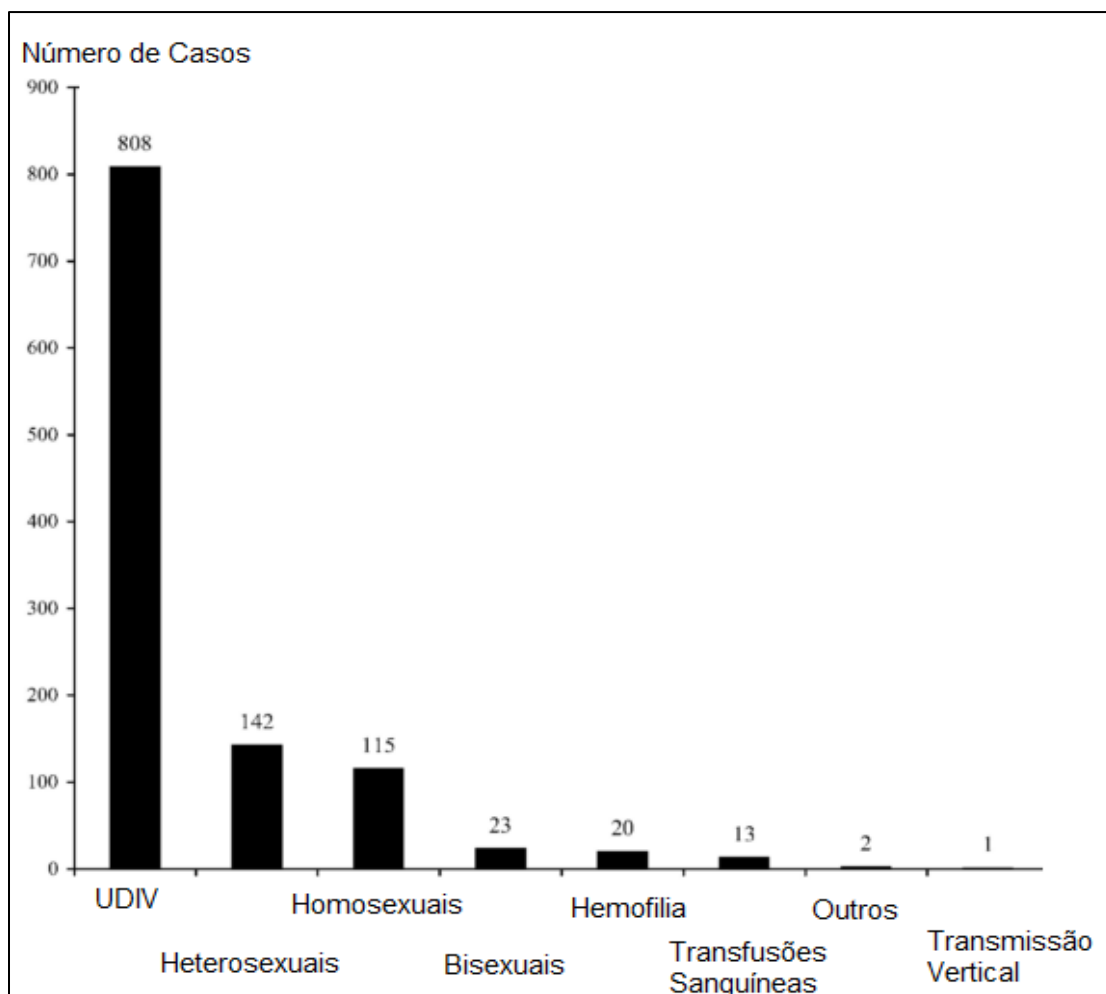
Capítulo 1 – Epidemiologia

Figura 17 - Distribuição por Grupo de Risco da Coinfeção no Sudoeste Europeu em 2001. Adaptado de (Desjeux & Alvar, 2003).

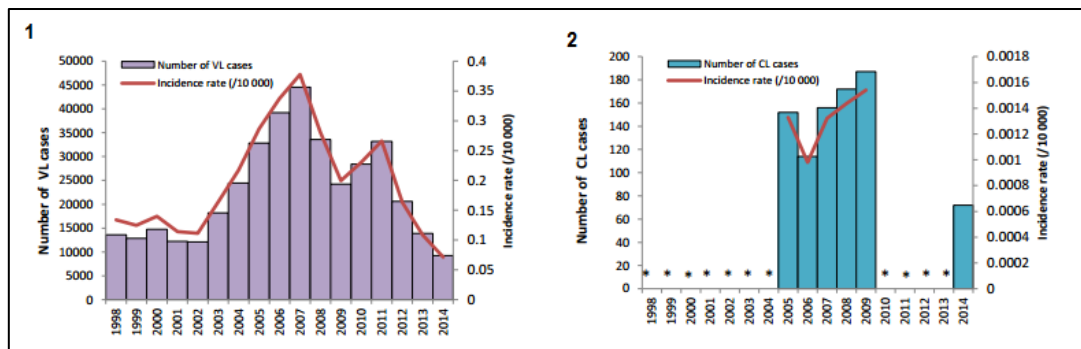
1.2 Ásia

1.2.1 Índia

Na atualidade, a Ásia surge como a principal área endêmica da LV, com cerca de 67% dos casos totais, sendo *L. donovani* a espécie responsável pela infecção nesta localização e Bihar o estado da Índia mais afetado com cerca de 90% dos casos (Jorge Alvar et al., 2008; Burza et al., 2014). Para além disso, dados da OMS relativos a 2015, revelaram uma prevalência de 2,1 milhões de indivíduos infetados por VIH neste país (WHO (L), n.d.).

Capítulo 1 – Epidemiologia**Tabela 8 – Epidemiologia da Leishmaniose e do VIH na Índia.** Adaptado de (WHO (L), n.d.; WHO (M), 2016).

	VL	CL	VIH
Estado	Endémico	Endémico	-
Incidência	9.241	72	-
Total	-	-	2.100.000
Género (% Feminino)	-	-	-
População em Risco	10%	-	-

**Figura 18 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose na Índia.** 1 - LV; 2 -LC. Adaptado de (WHO (M), 2016).

No sul do continente Asiático, o primeiro caso de coinfecção foi diagnosticado em 1997, na Índia, mais concretamente no estado de Uttarakhand, tendo apenas sido publicado em 1999 (S. Singh, 2014). A ausência de casos até essa data deveu-se por um lado à inexistência de Leishmaniose no país e, por outro, ao facto da infeção por VIH ter estado restrita às regiões do oeste e sudoeste (S. Singh, 2014). De um total de 89 casos reportados, 28 ocorreram entre os anos de 1997 e 2006, sendo que os restantes 61 tiveram lugar entre 2007 e 2013. Nos primeiros anos, a taxa de coinfecção na Índia era aproximadamente de 0,029%, tendo ligeiramente aumentado nos anos seguintes, mas ainda assim ficando aquém das restantes localizações geográficas como a Europa, onde se encontra entre 20 a 40% e sobretudo a África, onde pode atingir valores superiores a 70% (S. Singh, 2014). Segundo Ababa, (2000) o número crescente de casos deve-se aos fluxos migratórios, com indivíduos que contraem VIH em meios urbanos a regressarem aos meios rurais onde a LV é endémica, contraindo ou reativando a infeção por Leishmaniose. Um estudo publicado por Burza et al., (2014) revelou ainda que cerca de 2,4% dos doentes com idade superior a 14 anos, infetados por LV, desconhece estar coinfetado com VIH.

Capítulo 1 – Epidemiologia

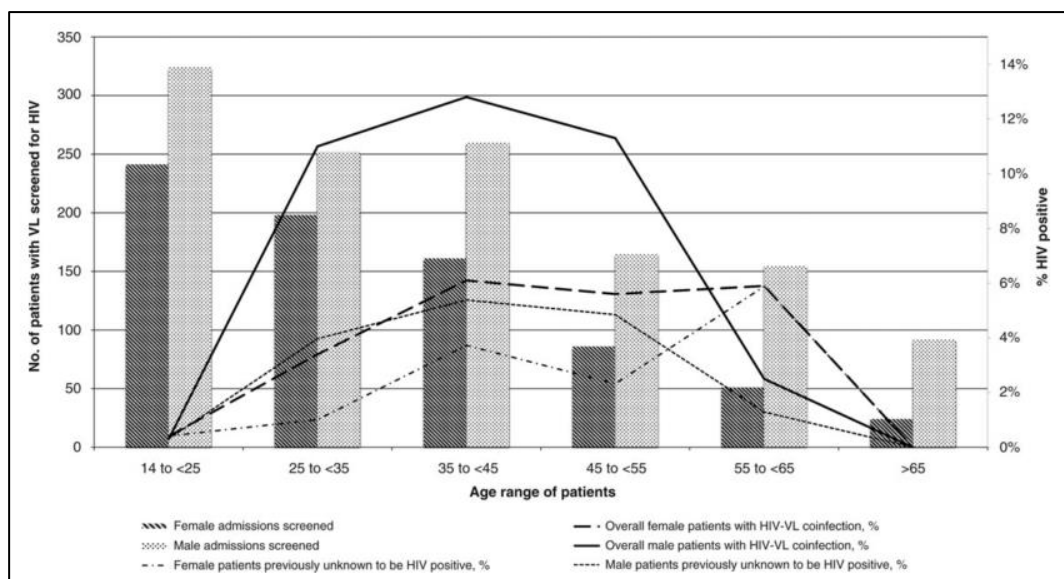


Figura 19 - Prevalência de VIH em Doentes com VL, na Índia, Estratificados por Sexo e Idade. Adaptado de (Burza et al., 2014).

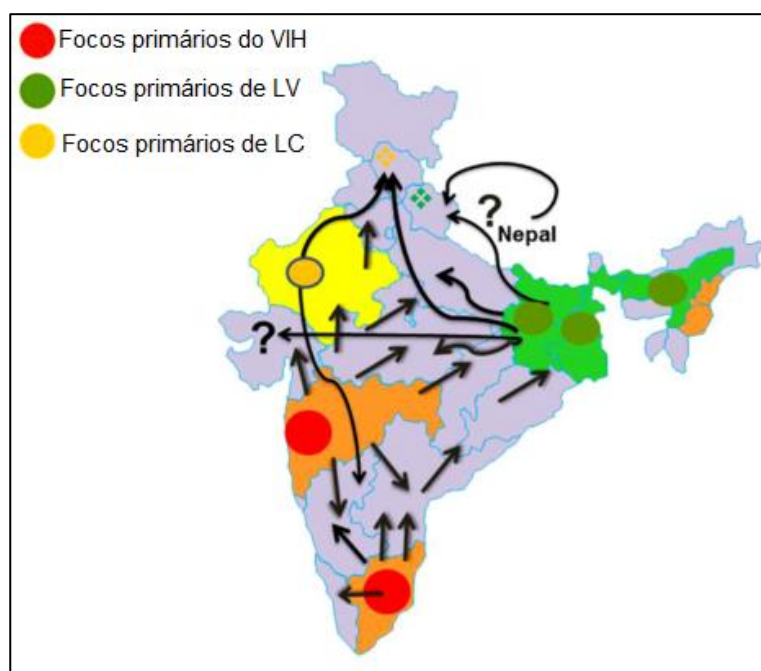


Figura 20 - Representação Esquemática da Disseminação do VIH-1 e do Protozoário *L. donovani* na Índia. Vermelho - Focos primários de VIH; Verde: Focos primários de LV; Amarelo: Focos primários de LC. Adaptado de (S. Singh, 2014).

Capítulo 1 – Epidemiologia

1.3 América

1.3.1 Brasil

Na América Latina a principal espécie causadora de LV é *L. infantum* (Jorge Alvar et al., 2008). No período compreendido entre 2001 e 2011 foram identificados 38.808 casos de LV repartidos por um total de 12 países do continente Americano, embora 37.508 casos (96%) tenham ocorrido no Brasil (Ababa, 2000). Dados da OMS relativos a 2015 estimam que 830 mil indivíduos se encontram infectados pelo VIH no país em questão (WHO (L), n.d.).

Tabela 9 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH no Brasil. Adaptado de (WHO (L), n.d.; WHO (M), 2016).

	VL	CL	VIH
Estado	Endêmico	Endêmico	-
Incidência	3.453	19.402	-
Total	3.453	19.402	830.000
Gênero (% Feminino)	35%	26%	-
População em Risco	32%	59%	-

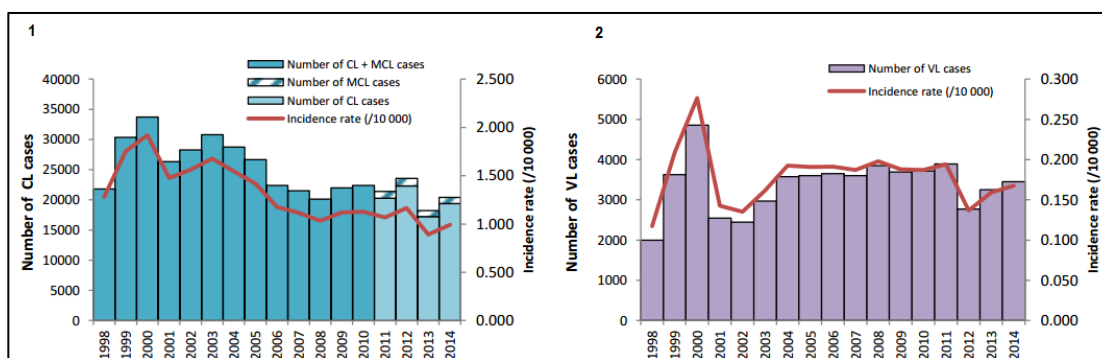


Figura 21 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose no Brasil. 1 - LV; 2 - LC. (WHO (M), 2016).

Capítulo 1 – Epidemiologia

O primeiro caso americano de coinfeção Leishmaniose/VIH foi reportado no Brasil em 1990, 5 anos após o surgimento do primeiro caso na Europa (Lindoso et al., 2014). De um total de 16.210 casos de LV reportados no Brasil, apenas 315 (2%) apresentaram coinfeção Leishmaniose-VIH (Lindoso et al., 2014). Os indivíduos do género masculino foram os mais afetados (78%), sobretudo a faixa etária compreendida entre os 20 e os 49 anos (idade média de 38 anos) (Jorge Alvar et al., 2008).

1.4 África

1.4.1 Burkina Faso

Na era pré-ARV ocorreu um pico na prevalência de VIH na grande maioria dos países Africanos, tendo este valor diminuído com a introdução da terapêutica ARV a partir do ano de 2000 (Diro et al., 2014). Apesar desta inversão, verificou-se a manutenção de uma elevada prevalência de VIH nos indivíduos infetados com Leishmaniose, sendo a espécie *L. donovani* a principal responsável pela LV na África Oriental (Diro et al., 2014; Guerin et al., 2002). Das regiões mais atingidas pela coinfeção destacam-se o noroeste da Etiópia, bem como a região fronteiriça do Sudão (Diro et al., 2014). À semelhança do que acontece a nível Europeu, a maior parte dos casos de coinfeção surge no sexo masculino (94,5%) (WHO (G), 2014).

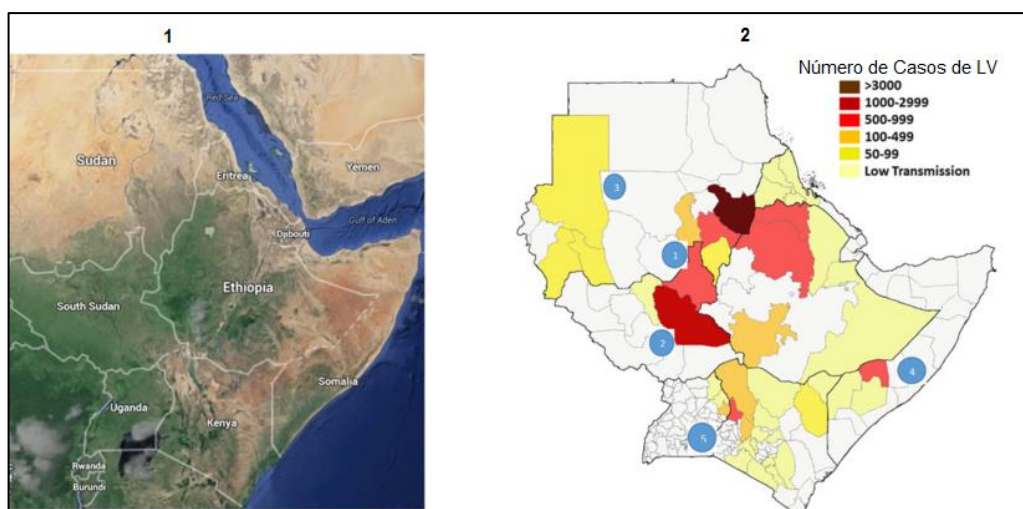


Figura 22 - Distribuição Geográfica de LV na África Oriental. Adaptado de (Al-Salem et al., 2016).

Capítulo 1 – Epidemiologia

Nesta região a infeção por Leishmaniose tomou a designação de Ouaga 2000 devido ao número crescente de casos, motivada pela progressiva urbanização de uma zona anteriormente rural no distrito de Ouagadougou, que ocorreu a partir do ano 2000 (Ababa, 2000). Dos 70 indivíduos identificados com Ouaga 2000, apenas 10 (14,4%) se encontravam coinfectados com LC/VIH (Ababa, 2000).

1.4.2 Etiópia

Na Etiópia foram identificadas 6 áreas endémicas para a Leishmaniose, tendo sido reportados recentemente 569 casos de coinfecção (Ababa, 2000; WHO (G), 2014). Destaca-se como principal fator de risco, a movimentação populacional, sendo os principais grupos envolvidos emigrantes sazonais, profissionais do sexo, condutores de camiões e transportes públicos, militares entre outros (Ababa, 2000).

Tabela 10 – Epidemiologia da Leishmaniose e VIH na Etiópia. Adaptado de (WHO (L), n.d.; WHO (M), 2016).

	VL	CL	VIH
Estado	Endémico	Endémico	-
Incidência	2.771	342	-
Total	2.821	342	150.000.000
Género (% Feminino)	-	-	-
População em Risco	3%	30%	-

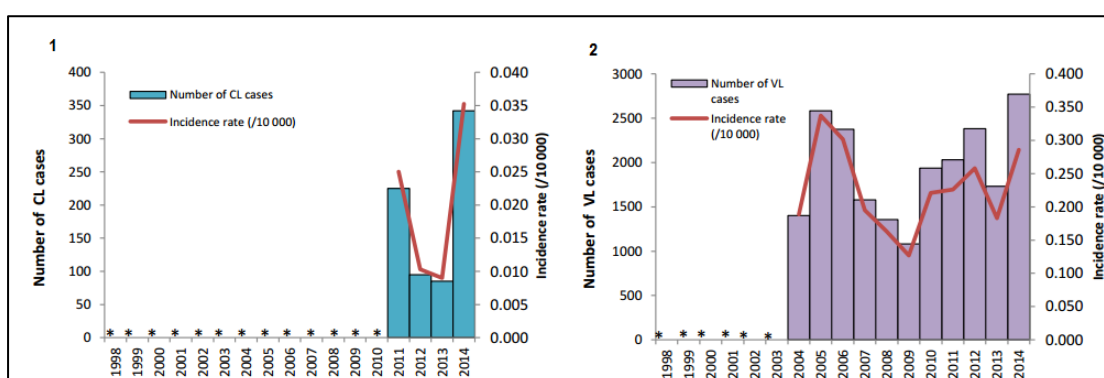


Figura 23 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose na Etiópia. 1- LV; 2 - LC. Adaptado de (WHO (M), 2016).

Capítulo 1 – Epidemiologia

1.4.3 Somália

Em alguns estados do sul da Somália, nomeadamente Gedo, Bay e Bakool, acontecimentos como a guerra civil despoletaram surtos de LV (Al-Salem, Herricks, & Hotez, 2016). Para além disso, dados da OMS relativos a 2015 estimam que 30 mil indivíduos se encontram infetados pelo VIH no país em questão (WHO (L), n.d.) Segundo Ababa, (2000) até à data não são conhecidos no país casos de coinfeção.

Tabela 11 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH na Somália. Adaptado de (WHO (L), n.d.; WHO (M), 2016).

	VL	CL	VIH
Estado	Endémico	Não - Endémico	-
Incidência	1.043	-	-
Total	1.045	-	30.000
Género (% Feminino)	39%	-	-
População em Risco	24%	-	-

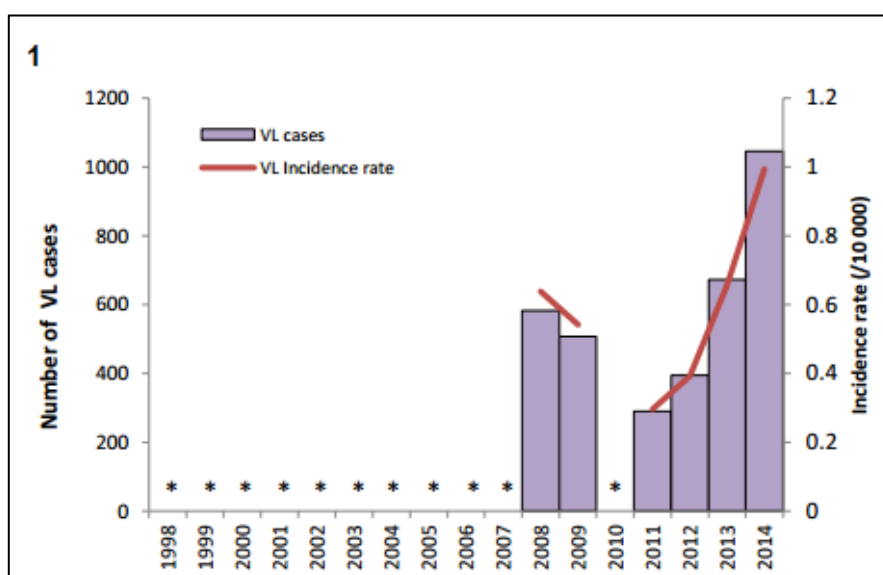


Figura 24 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose na Somália. 1-LV. Adaptado de (WHO (M), 2016).

Capítulo 1 – Epidemiologia

1.4.4 Uganda

A região de Karamoja, considerada uma das mais carenciadas do Uganda é uma localização endêmica para a infecção por LV (Al-Salem et al., 2016). Por outro lado, dados da OMS relativos a 2015 estimam que 1,5 milhões de indivíduos se encontram infectados pelo VIH no país em questão (WHO (L), n.d.).

No período compreendido entre 2000 a 2006 foram identificados 8 casos de coinfeção LV/VIH, motivados por vários fatores, como conflitos locais associados a atos de violação e movimentos populacionais (Ababa, 2000).

Tabela 12 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH no Uganda. Adaptado de (WHO (L), n.d.; WHO (M), 2016).

	VL	CL	VIH
Estado	Endêmico	Não - Endêmico	-
Incidência	131	-	-
Total	135	-	1.500.000
Gênero (% Feminino)	24%	-	-
População em Risco	-	-	-

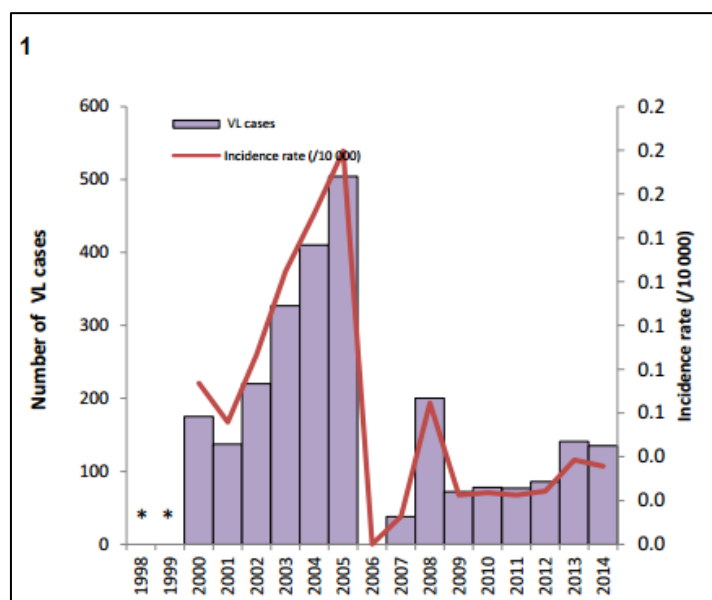


Figura 25 - Número de Casos e Taxa de Incidência de Leishmaniose no Uganda. 1 - LV. Adaptado de (WHO (M), 2016).

Capítulo 1 – Epidemiologia

1.4.5 Quênia

A infecção por LV foi introduzida no Quênia por soldados da Segunda Guerra Mundial, verificando-se um aumento no número de casos sensivelmente a partir de 1980 (WHO (M), 2016). Em acréscimo, dados da OMS relativos a 2015, revelam 1,5 milhões de indivíduos infectados pelo VIH no país em questão (WHO (L), n.d.). Foram reportados um total de 15 casos de coinfecção LV/VIH no ano de 2006, sendo que dados obtidos pelos Médicos Sem Fronteiras (MSF) entre o período de 2009 e 2012 revelaram uma incidência na ordem de 1,4% (Diro et al., 2014).

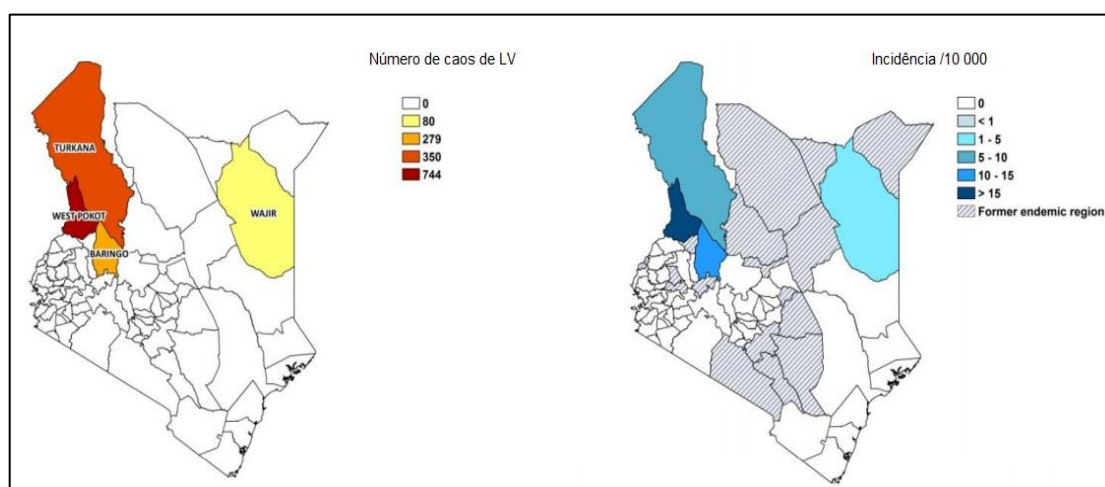


Figura 26 - Áreas Endêmicas de LV no Quênia. Adaptado de (WHO (M), 2016).

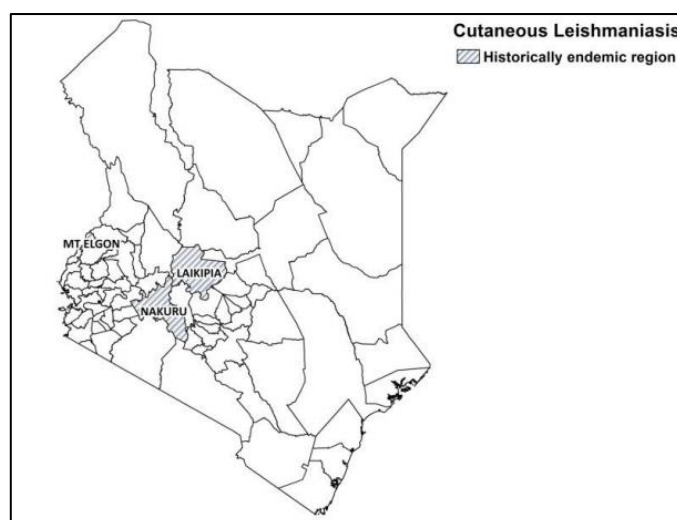


Figura 27 - Áreas Endêmicas de LC no Quênia. Adaptado de (WHO (M), 2016).

Capítulo 1 – Epidemiologia

Tabela 13 - Epidemiologia da Leishmaniose e VIH no Quênia. Adaptado de (WHO (L), n.d.; WHO (M), 2016).

	VL	CL	VIH
Estado	Endêmico	Endêmico	-
Incidência	3.415	1.050	-
Total	105	-	
Gênero (% Feminino)	29%	24%	-
População em Risco	3%	30%	-

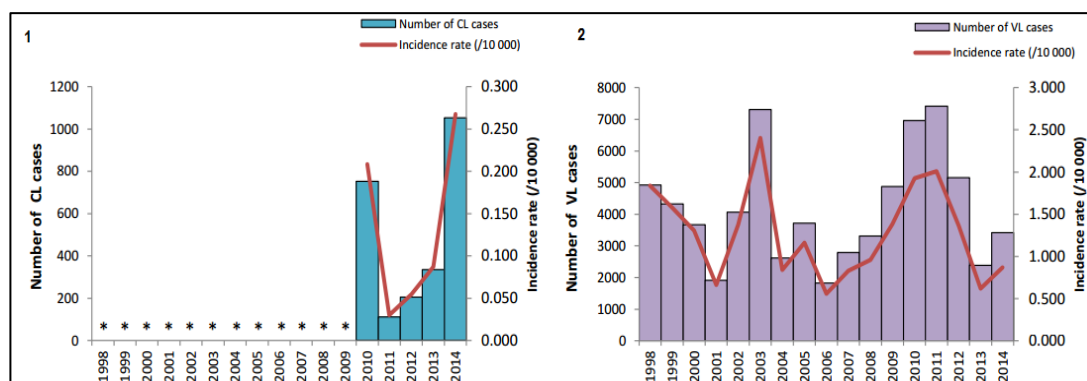


Figura 28 - Número de Casos e Incidência de LV no Quênia em 2008. Adaptado de (WHO (M), 2016).

2. Aspetos Clínicos

As apresentações clínicas de Leishmaniose em indivíduos coinfetados com VIH são intrínsecas a dois fatores, nomeadamente a espécie de parasita *Leishmânia*, inerente à localização geográfica onde ocorre a infeção, e ainda à imunidade celular do hospedeiro (Jorge Alvar et al., 2008).

2.1 Coinfecção Assintomática

Trata-se da existência de infeção, demonstrada pela presença de parasitas no sangue, com ausência de sintomatologia característica de infeção ativa (O. P. Singh et al., 2014). Os indivíduos nesta fase constituem reservatórios importantes da patologia amplificando a sua distribuição, embora ainda se desconheça a sua capacidade de infetar os vetores (O. P. Singh et al., 2014). Sabe-se ainda que a infeção por VIH eleva 100 a 2030 vezes o risco de um indivíduo assintomático desenvolver infeção por Leishmaniose (Lauletta, Cunha, & Queiroz, 2016).

2.2 Coinfecção Leishmaniose Visceral/VIH

Na grande maioria das situações, as apresentações clínicas manifestadas em indivíduos coinfetados com Leishmaniose/VIH são semelhantes às observadas em indivíduos imunocompetentes (Jorge Alvar et al., 2008). Com base nos sinais e sintomas desencadeados a LV pode ser classificada em várias tipologias, nomeadamente: inaparente, oligossintomática, aguda, clássica e refratária (Figueiró-Filho et al., 2004). Na sua forma inaparente o indivíduo encontra-se infetado, embora não evidencie sintomatologia, enquanto que a fase refratária surge como uma evolução da LV clássica, sendo uma fase mais severa, onde o doente não responde à terapêutica com antimoniais (Figueiró-Filho et al., 2004). Os aspetos clínicos apresentados são contudo, pouco específicos, introduzindo fatores de confundimento na diferenciação desta situação de outras infeções sistémicas, assim como malária, esquistossomose, brucelose, febre tifóide, entre outros (Boelaert et al., 2007). É neste sentido oportuno suspeitar de infeção por Leishmaniose em áreas simultaneamente endémicas para a malária, sempre que a febre se prolongue por período superior a 2 semanas, sem resposta a terapêutica antimalárica (Boelaert et al., 2007).

Capítulo 2 - Aspetos Clínicos**Tabela 14** - Comparação das Diferentes Apresentações de LV. Adaptado de (Figueiró-Filho et al., 2004).

Aspetos Clínicos	Apresentações de LV		
	Oligossintomática	Aguda	Clássica
Hiperglobulinémia	-	+	++
Anemia	-	+/++	+/+++
Pirécia	+/-	+/++	+/+++
Hepatomegália	+/-	+/++	+++
Esplenomegália	+/-	+/++	+++
Adinamia	+/-	+/++	+/+++
Caquexia	+/-	+/++	+/+++
Hemorragia	-	-/+	+/+++
Legenda: (-) Ausente, (+) Presente, (++) Presente e Moderado, (+++) Presente e Intenso.			

Tabela 15 - Frequência dos Aspetos Clínicos em LV Aguda/VIH Adaptado de (CDC (H), 2009.; Pintado & López-Vélez, 2001).

Aspetos Clínicos	Frequência (%)	Notas
Pirécia	65-100	-
Mal-Estar Generalizado	70 a 90	-
Esplenomegália	60 a 90	Menos comum em doentes imunocomprometidos, comparativamente com doentes imunocompetentes.
Hepatomegália	34-85	-
Hepatoesplenomegália	68-73	-
Linfoadenopatia	12-57	-
Pancitopénia	35-82	-

Capítulo 2 - Aspectos Clínicos



Figura 29 – Hepatomegália e Esplenomegália num Doente com LV/VIH (*Lauletta et al., 2016*).

A ausência de resposta imunitária eficiente observada em indivíduos imunocomprometidos, em fases mais avançadas, pode motivar, por um lado, a presença concomitante de outras infeções oportunistas à coinfecção, situação que ocorre em 42 a 68% dos casos e, por outro, ao facto dos parasitas atingirem localizações atípicas, nomeadamente ao nível do trato gastrointestinal superior e inferior, pulmões, pleura, cavidades peritoneais e sobretudo a pele, dando origem, neste último caso, a LC concomitante com LV, situação que ocorre em 8-18% dos casos (Pintado & López-Vélez, 2001). Relativamente ao comprometimento esofágico, quando presente, deve ser prontamente distinguido de outras causas de esofagite, assim como candidíase (CDC (H), 2009).

Em termos analíticos, a pancitopénia surge como uma característica comum nos indivíduos coinfetados, sendo em severidade e frequência superior em indivíduos imunocomprometidos (Pintado & López-Vélez, 2001). Estes distúrbios hematológicos podem ser motivados por uma panóplia de fatores, sendo de destacar ações diretas do vírus, má-nutrição, comprometimentos hematopoiéticos, entre outros (Pintado & López-Vélez, 2001). A hipergamaglobulinémia é um parâmetro que se encontra aumentado, devido à ativação policlonal das células B, tanto em indivíduos com LV como com VIH, motivo pelo qual apresenta um fraco poder diagnóstico (Pintado & López-Vélez, 2001).

Capítulo 2 - Aspectos Clínicos**Tabela 16** - Parâmetros Laboratoriais na Coinfecção LV/VIH. Adaptado de (Panagopoulos et al., 2017; Pintado & López-Vélez, 2001; Van Griensven et al., 2014).

Parâmetros Laboratoriais		Frequência (%)
Anemia	Marcada com < 10g Hg/dL Comum em mulheres em idade reprodutiva e sobretudo em grávidas.	49-100
Leucopenia	Moderada com <2400 leucócitos/ μ L	56-95
Trombocitopénia	-	52-93
Linfocitopénia	-	78-81
Pancitopénia	-	50-80
Hipergamaglobulinémia		40-88
Hipoalbuminémia	Pode resultar em edema e ascite	-
Transaminases	Elevadas	-
Bilirrubina	Elevada	-
Proteínas de fase positiva (proteína c reativa, ferritina, velocidade de sedimentação)	Elevadas	-

2.2.1 Coinfecção Leishmaniose Dérmica Pós Kala-Azar/VIH

Trata-se de uma doença de reconstituição imunológica (DRI) induzida pela terapêutica para a *Leishmânia* isolada, ou quando combinada com a ARV (Zijlstra, 2014). Surge como uma complicação de LV, sendo mais prevalente em áreas endêmicas para a mesma e afetando sobretudo crianças de tenra idade (WHO (M), 2016). Esta apresentação clínica é mais frequente em indivíduos imunocompetentes do que em imunocomprometidos (Jorge Alvar et al., 2008). Tem início com uma erupção cutânea de natureza nodular /maculopapular, de localização preferencial na face, que pode persistir por um período indeterminado, variando de semanas a meses, com possibilidade de propagação para outras localizações corporais (WHO (M), 2016). As lesões iniciais podem evoluir rapidamente para formas mais severas, envolvendo a mucosa oral (WHO (M), 2016).

2.2.2 Coinfecção Leishmaniose Visceral/VIH em Mulheres Grávidas

Existe uma elevada escassez informativa no que concerne não só à presença de coinfecção em mulheres grávidas, como também em questões relativas à transmissão vertical, mais especificamente a infecção congênita e perinatal. Segundo CDC (H), (2009) não são conhecidos dados relativos ao risco de transmissão vertical do protozoário *Leishmania* spp. em mulheres grávidas coinfectadas com VIH. Existe, contudo, um vasto leque de fatores, que isolados ou em combinação, permitem uma tentativa de resposta a esta questão. Em primeiro lugar, existe uma extensa sobreposição em termos de áreas endémicas das patologias em questão, sendo os países subdesenvolvidos os principais afetados. Nestas regiões verifica-se ainda uma coexistência de atributos propícios ao surgimento da coinfecção, nomeadamente o elevado grau de pobreza, que se reflete não só nas condições habitacionais, higiene sanitárias e nutricionais deficientes, bem como nas dificuldades de acesso aos vários níveis de cuidados de saúde, e no caso de acesso, às limitações ainda existentes nesta área no que toca ao diagnóstico correto e atempado face a outras patologias semelhantes. Para além disso tratam-se na maioria dos casos de sociedades dominadas por indivíduos do sexo masculino, sendo também este aspeto responsável pela elevada sub-identificação. Sendo a anemia uma complicação grave especialmente neste subgrupo, com a possível necessidade de transfusões sanguíneas, também será possível a contaminação de mulheres grávidas com *Leishmania* ou VIH aquando da execução deste procedimento, ao nível destes países. Devido também às condições socioeconómicas é ao nível destas populações que se verifica um elevado nível de emigração, em busca de trabalho e melhores condições de vida, sendo este fator preponderante na disseminação da coinfecção. Por último, a fase gestacional (igual ou inferior a 40 semanas), sobretudo em indivíduos imunocomprometidos é um período, ainda que relativamente curto, mais suscetível à aquisição de infeções, sendo que devido à evolução silenciosa da infecção por VIH pode passar despercebida durante muito tempo sem ser identificada. Neste sentido, apesar da ausência de dados que o comprovem, será pertinente abordar a situação de coinfecção em grávidas como resultando do sinergismo das infeções isoladas, perspetivando-se, pelo que já foi dito, a presença de manifestações mais exuberantes e/ou atípicas com complicações acrescidas para a mãe e para o feto.

O período gestacional é propício a uma alteração da imunidade celular para imunidade humoral, o que, juntamente com a infecção pelo vírus do VIH, coloca, em teoria, estas mulheres em risco acrescido de desenvolver uma infecção tal como Leishmaniose ou reativar uma infecção latente, embora não existam dados que o

Capítulo 2 - Aspectos Clínicos

comprovem (CDC (H), 2009; Meinecke et al., 1999; Patrícia et al., 2008). Os aspectos clínicos bem como os parâmetros laboratoriais utilizados na identificação de uma situação de coinfecção na mulher grávida são os mesmos usados nos restantes indivíduos (CDC (H), 2009). Em termos clínicos, surge em primeira instância a febre, acompanhada por adinamia e caquexia. Para além destas existem ainda outros sinais que podem facilmente ser mascarados com o próprio estado gravídico, nomeadamente as hemorragias e hepatoesplenomegália (Meinecke et al., 1999).

2.3 Coinfecção Leishmaniose Cutânea/VIH

Surge após um período compreendido entre 2 semanas a 3 meses da picada do inseto, em áreas da pele expostas, sendo a face, o pescoço e membros inferiores e superiores as localizações mais atingidas (Boelaert et al., 2007; Lauletta et al., 2016). Os sintomas iniciais podem ser precedidos por linfadenopatia, manifestando-se por lesões de natureza papular/nodular de pequenas dimensões, com eritema e prurido (Lauletta et al., 2016). Estas lesões podem permanecer por tempo variável e daqui evoluir para cura espontânea ou para a patologia clínica (Lauletta et al., 2016).

2.3.1 Coinfecção Leishmaniose Cutânea Localizada/VIH

Corresponde à forma mais prevalente de Leishmaniose Cutânea, manifestando-se por lesões redondas de crosta central, bem delimitadas e por vezes de cariz hemorrágico (Lauletta et al., 2016). Da cura espontânea resulta uma cicatriz discreta hipopigmentada (Lauletta et al., 2016).

2.3.2 Coinfecção Leishmaniose *Recidiva Cutis*/VIH

Responsável pelo aparecimento de lesões papulares/ vesiculares no interior ou nas imediações de cicatrizes de lesões já curadas (Lauletta et al., 2016).

2.3.3 Coinfecção Leishmaniose Cutânea Disseminada/VIH

Caracterizada pelo aparecimento de lesões múltiplas de natureza papular ou acneiforme (até 100) em áreas do corpo afastadas (Lauletta et al., 2016).

2.3.4 Coinfecção Leishmaniose Cutânea Difusa/VIH

Traduz-se numa condição rara em que lesões de natureza nodular papular não evoluem para úlceras (Lauletta et al., 2016).

Capítulo 2 - Aspectos Clínicos**2.3.5 Coinfecção Leishmaniose Mucocutânea/VIH**

Apenas tem início vários anos após a primoinfecção com LC, culminando em última instância com lesões desfigurantes motivadas pela destruição das cavidades oral-nasal e faríngea (Lauletta et al., 2016).

2.3.6 Coinfecção Leishmaniose Cutânea/VIH em Mulheres Grávidas

À semelhança do que foi dito no caso da coinfecção LV/VIH em grávidas, no caso de LC, as alterações decorrentes da gravidez com diminuição da resposta imunitária T_H1 e aumento da T_H2 , que voltam a normalizar no período pós-parto, juntamente com a infecção pelo vírus do VIH, coloca, em teoria, estas mulheres em risco acrescido de desenvolver LC ou reativar uma infecção latente (Conceição Silva et al., 2013). Até à data, não foram verificados casos de transmissão vertical de LC, embora seja de antever que a coinfecção durante o período gestacional seja acompanhada de lesões cutâneas atípicas e de maior exuberância, que atingem cura espontânea no período pós parto, conforme acontece em situações de monoinfecção com LC (Conceição-Silva et al., 2013).

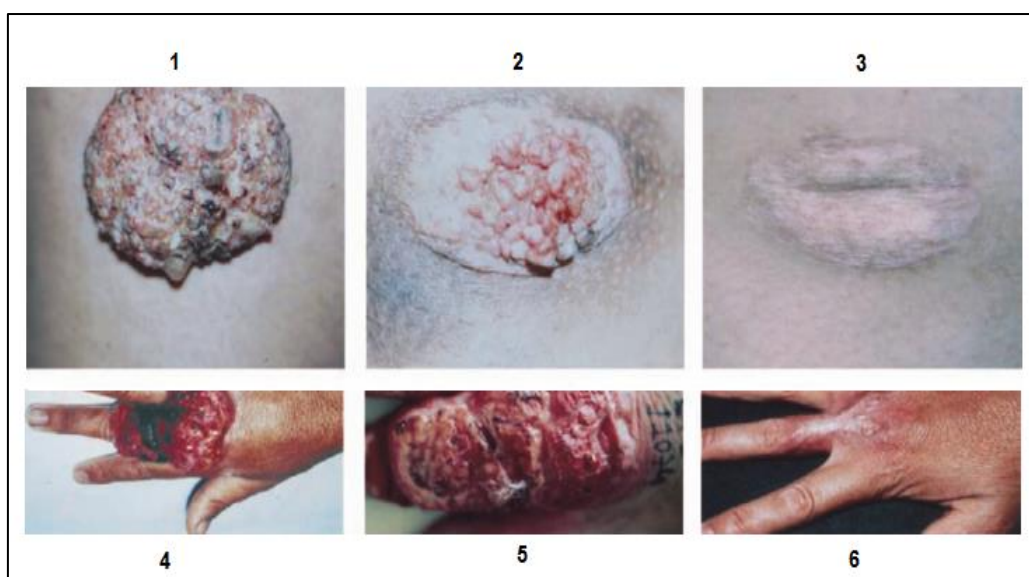


Figura 30 - Lesões Cutâneas em Doentes Grávidas Infetadas com LC. Legenda: (1 e 2) – Lesões atípicas durante a gravidez, (2 e 5) – Evolução Espontânea Pós-Parto, (3 e 6): Evolução das Lesões após Tratamento. Adaptada de (Morgan et al., 2007).

2.4 Coinfecção Doença de Reconstituição Imunológica (DRI)/VIH

É uma apresentação bastante incomum em indivíduos coinfetados com Leishmaniose/VIH, ocorrendo em 10 a 32% dos doentes em terapêutica ARV (Zijlstra, 2014). Corresponde a uma alteração do sistema imunitário, com a transição de um estadió anti-inflamatório, para um pró-inflamatório, que resulta no surgimento de infecções de etiologias variadas tais como: micobactérias, fungos e vírus, sendo as manifestações clínicas diferenciadas em função do agente causador (Lauletta et al., 2016). Existe uma janela temporal entre o início da terapêutica ARV e o surgimento de DRI, que varia entre 2 semanas a 4/8 meses (Lauletta et al., 2016).

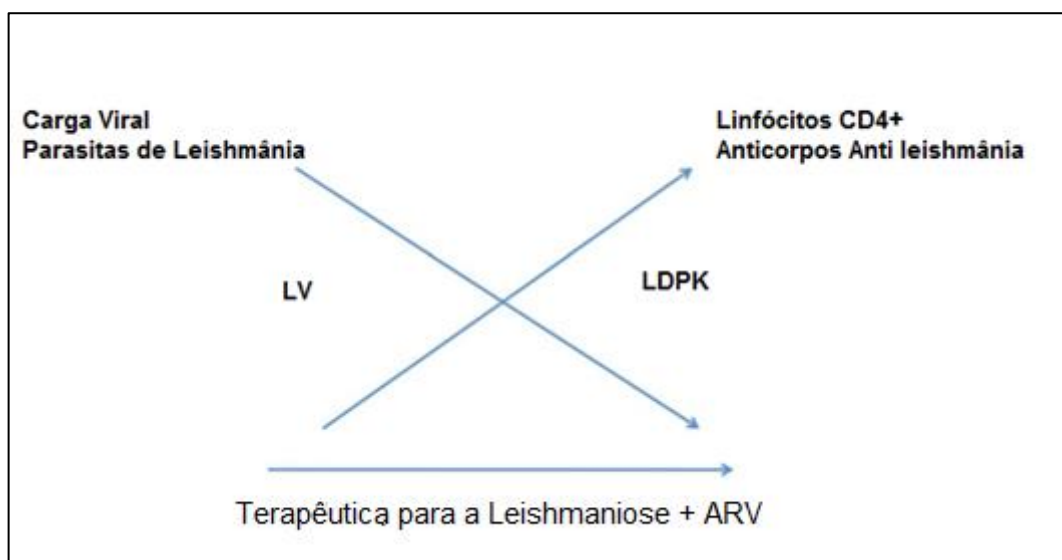


Figura 31 - Representação Esquemática de DRI. Adaptado de (Zijlstra, 2014).

3. Imunopatogénese

Uma situação de coinfeção por parasitas do género *Leishmânia* e VIH é passível de ocorrer na mesma localização geográfica, no mesmo indivíduo e afetar as mesmas linhagens celulares intervenientes na defesa do organismo humano, nomeadamente células de origem linfóide, mielóide, e mononuclear (Ababa, 2000). Desta interação sinérgica resulta por um lado a capacidade da Leishmaniose alterar o percurso natural da infeção por VIH-1, aumentando a replicação deste vírus, com uma progressão mais rápida nos indivíduos infetados para a fase de SIDA, sendo que por outro lado a debilidade imunológica causada pela infeção viral aumenta o risco em mais de 100 vezes de um doente infetado com *Leishmânia* desenvolver infeção ativa (S. Singh, 2014). Em suma, uma situação de coinfeção resulta numa disfunção cumulativa do sistema imunitário, com a redução progressiva nos linfócitos T CD4⁺, responsável por uma exacerbação na severidade da patologia de coinfeção (S. Singh, 2014).

A interação entre os parasitas do género *Leishmânia* e o VIH podem ocorrer a vários níveis, nomeadamente ao nível da replicação viral (S. Singh, 2014). Para este efeito contribui, entre outros fatores, o lipofosfoglicano (LPG) presente na superfície de amastigotas, que integra, nas suas demais funções, o aumento da replicação do VIH nos linfócitos T CD 4⁺ (Bernier et al., 1998). Os parasitas do género *Leishmânia* intervêm diretamente no ciclo replicativo do VIH, mediante mecanismos bioquímicos complexos, que envolvem, por exemplo, uma elevação na interleucina 1 (IL-1), produzida por macrófagos para ativar os linfócitos T_H e fator de necrose tumoral alfa (FNT- α), citocina que aumenta a replicação do VIH nos linfócitos T e monócitos (Jorge Alvar et al., 2008). Para além das interações verificadas ao nível do ciclo replicativo viral existem outras, mais direcionadas com a elevação da parasitémia (Jorge Alvar et al., 2008). Neste contexto, estudos *in vitro* utilizando monócitos coinfetados com VIH-1 e parasitas do género *Leishmânia*, revelaram uma marcada elevação no número de parasitas em células coinfetadas, por oposição a células monoinfetadas com Leishmaniose, o que pode ser explicado pela inibição por parte do VIH de capacidades inerentes aos próprios macrófagos particularmente fagocitose, morte intracelular, quimiotaxia e produção de citocinas (Jorge Alvar et al., 2008).

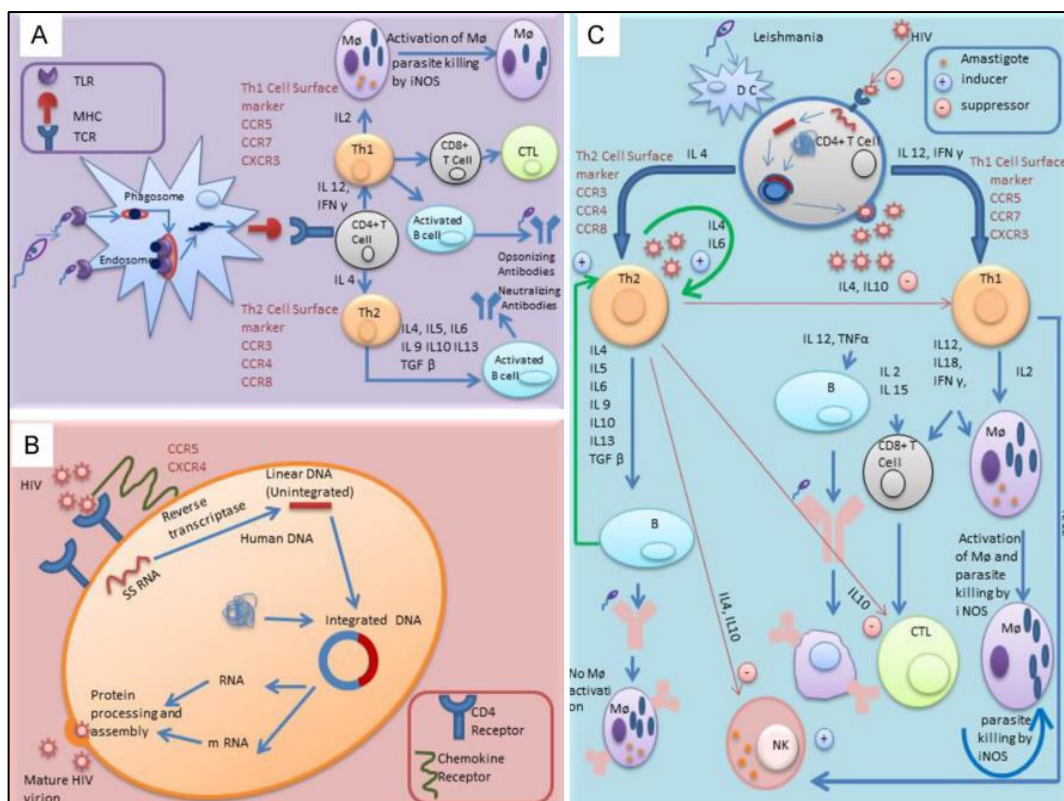
Capítulo 3 – Immunopatogénese

Figura 32 - Diagrama Esquemático da Immunopatogénese Inerente à Infecção por Leishmaniose (A), VIH (B) e Coinfeção (C). Adaptado de (S. Singh, 2014).

Em indivíduos imunocompetentes a imunidade adquirida para a Leishmaniose está associada aos linfócitos T_H1 , enquanto que a suscetibilidade está associada aos linfócitos T_H2 . É também conhecido o facto do VIH-1 ser responsável por uma alteração da imunidade adquirida de T_H1 para T_H2 , que se pensa ser irreversível (J Alvar et al., 1997). Foi recentemente identificado um terceiro linfócito conhecido como T_H17 , que se pensa estar envolvido na resposta imunitária ao nível das mucosas (Zijlstra, 2014).

Capítulo 3 – Imunopatogênese

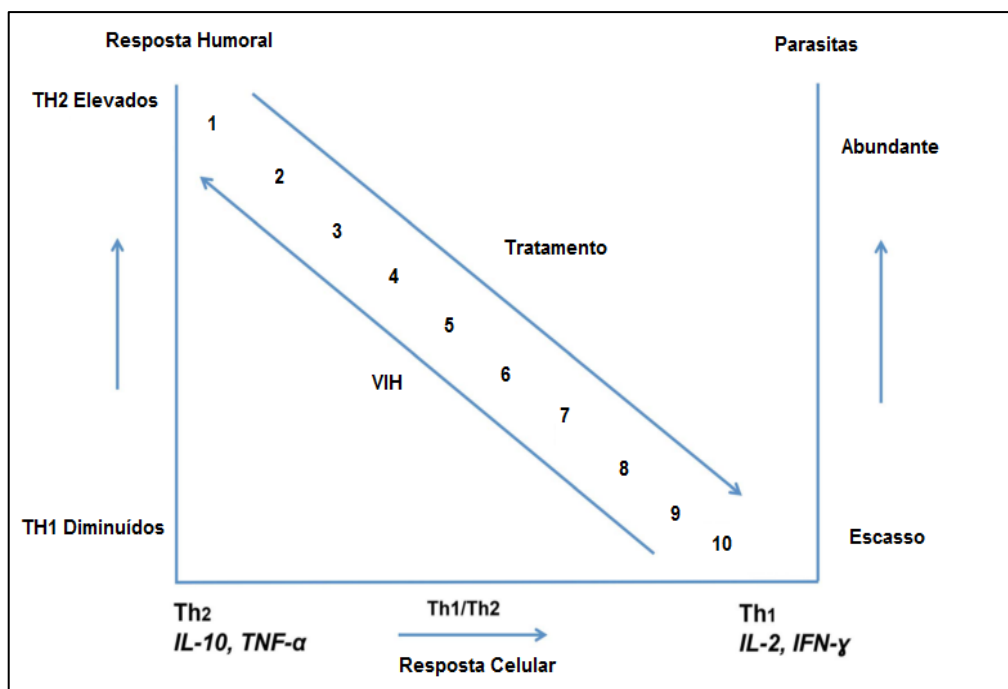


Figura 33 - Representação Esquemática da Relação entre os Níveis de T_H1 e T_H2 , Carga Parasitária e Influência da Infecção pelo VIH e do Tratamento nos Diferentes Tipos de Leishmaniose. Legenda: 1 - Coinfeção LV/VIH; 2 - LV; 3 - Leishmaniose Cutânea Difusa; 4 - Coinfeção LDPK/VIH; 5 - Coinfeção LC/VIH; 6 - LC; 7- Leishmaniose *Recidiva Cutis*/VIH; 8 - Leishmaniose Mucocutânea. Adaptado de (Zijlstra, 2014).

4. Diagnóstico

O diagnóstico correto e atempado de uma situação de coinfeção é por vezes dificultado pela presença de inúmeros fatores, nomeadamente: ausência das manifestações típicas, presença de manifestações atípicas, coexistência de outras infeções oportunistas que mascaram os sinais e sintomas característicos da coinfeção principal, instalações, equipamentos e recursos humanos de diagnóstico e terapêutica deficientes, bem como acesso dificultado aos serviços de saúde (Pintado & López-Vélez, 2001).

Os testes de diagnóstico são agrupados em dois grandes grupos, tendo em conta a sua especificidade, podendo ser específicos ou não específicos. Os exames específicos permitem identificar o agente patogénico, enquanto que os não específicos possibilitam uma mera orientação diagnóstica face a uma suspeita, tendo por base alterações nas células sanguíneas ou metabolismo proteico (Figueiró-Filho et al., 2004).

4.1. Parasitológico

O diagnóstico parasitológico é considerado o método de eleição na identificação de Leishmaniose, em indivíduos coinfetados com VIH, devido à sua elevada especificidade e capacidade de detetar falhas terapêuticas, consistindo na visualização direta de parasitas do género *Leishmânia*, via microscópica ou utilizando meios de cultura (Jorge Alvar et al., 2008; Cota et al., 2012; Jarvis & Lockwood, 2013). Apresenta, contudo, limitações inerentes ao facto de recorrer a procedimentos invasivos e necessitar de recursos laboratoriais, muitas vezes escassos nas zonas endémicas de coinfeção (Jarvis & Lockwood, 2013). A presença de formas amastigotas ocorre em diferentes tecidos, podendo ainda ser observada em localizações incomuns, assim como amígdalas, laringe, pulmões, trato digestivo, reto entre outras (Jorge Alvar et al., 2008).

4.1.1 Microscopia

Um exame microscópico correto consiste na visualização de formas amastigotas em dois esfregaços, obtidos via aspiração ou biópsia, corados com Giemsa ou outras colorações Romanowsky (Jorge Alvar et al., 2008). O tempo previsto de duração do método é no mínimo de uma hora, sendo a experiência dos

Capítulo 4 -Diagnóstico

operadores, bem como a qualidade dos reagentes, crucial para a obtenção de bons resultados (Jorge Alvar et al., 2008; Boelaert et al., 2007).

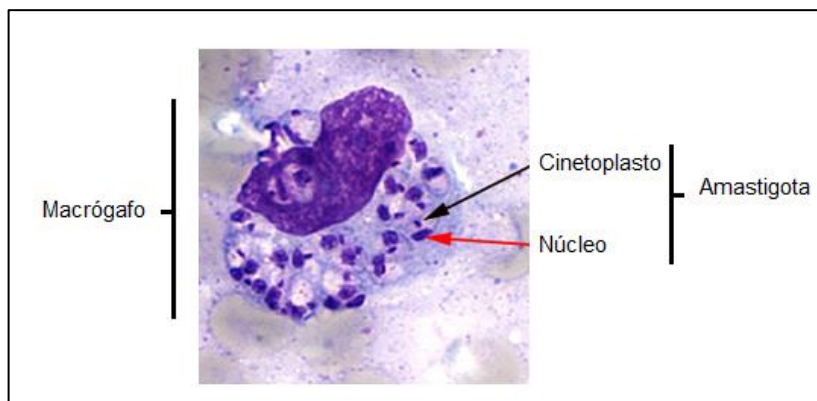


Figura 34 – Microscopia: Formas Amastigotas no Interior de um Macrófago de um Aspirado de Medula Óssea. Adaptado de (CDC (I), n.d.).

4.1.2 Cultura

Os meios de cultura usufruem de algumas vantagens, nomeadamente o facto de não serem invasivos e ainda permitirem uma sensibilidade adicional, sendo para este último efeito, requeridos meios de cultura nem sempre disponíveis nas áreas endémicas de coinfecção, nomeadamente *Novy-MacNeal-Nicolle* (Lauletta et al., 2016). As culturas devem ser visualizadas semanalmente, com o auxílio de um microscópio, para a identificação das formas promastigotas, sendo consideradas negativas, na ausência das mesmas por período superior a um mês (Jorge Alvar et al., 2008).

4.2. Serológico

Os métodos serológicos apresentam como vantagens o facto de serem simples e não invasivos, sendo uma das suas principais limitações, o fraco poder de deteção suportado pelos baixos níveis de resposta humoral para a *Leishmânia*, apresentada por 43%-78% dos indivíduos coinfetados, em contraste com os altos níveis em 87-96% dos indivíduos imunocompetentes e outro tipo de imunocomprometidos (Pintado & López-Vélez, 2001). Tendo também em consideração que a seropositividade é distinta consoante o método, recomenda-se a utilização de no mínimo dois testes por doente, bem como de antígenos previamente preparados pelo próprio laboratório, com o intuito de aumentar a sensibilidade e, assim, o poder diagnóstico (WHO (D), 2000). Apesar da introdução destas medidas, cerca de 20% dos indivíduos coinfetados continuam a obter resultados negativos para todos os testes serológicos (Pintado & López-Vélez, 2001).

4.3 Antigénico

O elevado conteúdo em parasitas apresentado por indivíduos coinfetados com LV/VIH permite a deteção antigénica em fluidos biológicos como a urina, utilizando para o efeito um teste de aglutinação em latex designado de KAtex (Lauletta et al., 2016). A presença de antígenos pode ser considerado um marcador de fase ativa, decrescendo após tratamento e apresentado valores positivos em caso de recaídas, muito frequentes em indivíduos coinfetados, devido à dificuldade inerente à obtenção de cura parasitológica (Ababa, 2000; Jorge Alvar et al., 2008).

4.4 Molecular

Os métodos moleculares têm como vantagem o facto de não serem invasivos e consistem em duas técnicas, nomeadamente PCR (*polymerase chain reaction*) e RTQ-PCR (*real time PCR*). O PCR é uma técnica bastante útil quando comparado com o método clássico parasitológico, uma vez que permite detetar e diferenciar a nível taxonómico as espécies de *Leishmania* presentes (Jorge Alvar et al., 2008). Apresenta ainda outras vantagens, como o facto de poder ser aplicado a diferentes tipologias amostrais, sobretudo de cariz não invasivo, o que lhe confere um carácter privilegiado em situações que requerem monitorização do efeito terapêutico a longo prazo ou ainda prevenção de recaídas (Jorge Alvar et al., 2008). Como desvantagem surge o facto de apresentar resultados positivos em doentes com febre e esplenomegália, mas que padecem de outra patologia que não Leishmaniose (Boelaert et al., 2007). O RTQ-PCR consiste numa técnica mais recente que, comparativamente com a anterior, possibilita uma redução no tempo de execução, uma identificação quantitativa dos parasitas identificados e menos contaminação (Jorge Alvar et al., 2008).

Capítulo 4 -Diagnóstico**Tabela 17.A** - Resumo dos Métodos de Diagnóstico Utilizados na Identificação de Situações de Coinfeção Leishmaniose/VIH. Adaptado de (Jorge Alvar et al., 2008; Figueiró-Filho et al., 2004; Jarvis & Lockwood, 2013; Lauletta et al., 2016; Panagopoulos et al., 2017).

Método		Sensibilidade (%)	Vantagens	Desvantagens	Notas
Parasitológico					
Medula Óssea	Aspirado	62-93	-	Invasivo	-
	Biópsia	38-80	-	Invasivo	-
	Cultura	50-100	Não invasivo	-	-
Baço	Aspirado	85-100	Maior sensibilidade	Risco hemorrágico elevado	-
Fígado	Biópsia	68-87	-	-	-
Nódulos Linfáticos	Biópsia	38-50	Menor sensibilidade	-	-
Pele	Biópsia	75-89	-	Invasivo	-
Sangue Periférico	Esfregaço	50-53	Não invasivo	-	-

Capítulo 4 -Diagnóstico**Tabela 17.B (Continuação)** - Resumo dos Métodos de Diagnóstico Utilizados na Identificação de Situações de Coinfeção Leishmaniose/VIH.

Adaptado de (Jorge Alvar et al., 2008; Figueiró-Filho et al., 2004; Jarvis & Lockwood, 2013; Lauletta et al., 2016; Panagopoulos et al., 2017).

Método		Sensibilidade (%)	Vantagens	Desvantagens	Notas
Serológico					
Imunofluorescência Indireta		11-67	-	-	Muito usado no diagnóstico da LC.
Aglutinação Direta		89 – Doentes com LV/VIH 95 – Doentes com LV/ Imunocompetentes	-		Juntamente com o ELISA com antígeno rK39 aumenta a sensibilidade para 98% nos casos com confirmação prévia via diagnóstico parasitológico. Permanece positivo vários anos o que não o torna adequado para identificar situações de cura ou recaída. É positivo em indivíduos assintomáticos.
ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	Normal	76-89	-	-	Muito usado no diagnóstico da LC.
	Com o antígeno rK39	77 -Doentes com LV/VIH 87 – Doentes com LV/Imunocompetentes	Simples, rápido e não invasivo que apresenta alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico de doentes com LV/ Imunocompetentes	-	Juntamente com o teste de aglutinação direta aumenta a sensibilidade para 98% nos casos com confirmação prévia via diagnóstico parasitológico. Permanece positivo vários anos o que não o torna adequado para identificar situações de cura ou recaída. É positivo em indivíduos assintomáticos.
Immunoblotting		74-87	-	-	-

Capítulo 4 -Diagnóstico**Tabela 17.C (Continuação)** - Resumo dos Métodos de Diagnóstico Utilizados na Identificação de Situações de Coinfeção Leishmaniose/VIH.Adaptado de (Jorge Alvar *et al.*, 2008; Figueiró-Filho *et al.*, 2004; Jarvis & Lockwood, 2013; Lauletta *et al.*, 2016; Panagopoulos *et al.*, 2017).

Método		Sensibilidade (%)	Vantagens	Desvantagens	Notas
Molecular					
PCR	Medula Óssea	82-100	Permite identificar casos onde a carga de parasitas seja muito baixa, distinguir entre as diferentes espécies de <i>Leishmânia</i> e utilizar diferentes amostras biológicas. Sensibilidade e especificidade na ordem dos 100%.	Uso restringido a hospitais de referência e centros de pesquisa. Indivíduos assintomáticos podem apresentar resultados positivos o que limita o seu uso em áreas endémicas de coinfeção.	-
	Sangue Periférico	97-100			
RTQ-PCR			Permite obter resultados quantitativos, redução do tempo da análise e da contaminação.		

Capítulo 4 -Diagnóstico**4.5 Estratégia de Diagnóstico nos Serviços de Saúde de Áreas Endémicas**

Nas áreas endémicas é de extrema importância a estipulação de procedimentos padronizados e adequados ao nível dos cuidados de saúde, com o intuito de dar uma resposta rápida e eficiente face às situações apresentadas (Boelaert et al., 2007).

Tabela 18 - Métodos de Diagnóstico Usados nos Diferentes Níveis de Cuidados de Saúde. Adaptado de (Boelaert et al., 2007).

Nível dos Cuidados de Saúde	Método Diagnóstico	Teste Diagnóstico	Observações
Cuidados de Saúde Primários	Serológico	ELISA com antígeno rK39	Indivíduos com rK39 positivo e sem historial de LV devem ser tratados.
Cuidados de Saúde Secundários (Hospital Distrital)	Serológico	ELISA com antígeno rK39 ou Imunofluorescência Indireta.	-
	Parasitológico	Microscopia usando aspirado de medula óssea, baço ou nódulo linfático.	
Cuidados de Saúde Terciários (Hospital de Referência)	Serológico	ELISA com antígeno rK39 ou Imunofluorescência Indireta.	-
	Parasitológico	Microscopia usando aspirado de medula óssea, baço ou nódulo linfático.	-
	Molecular	Cultura PCR	-

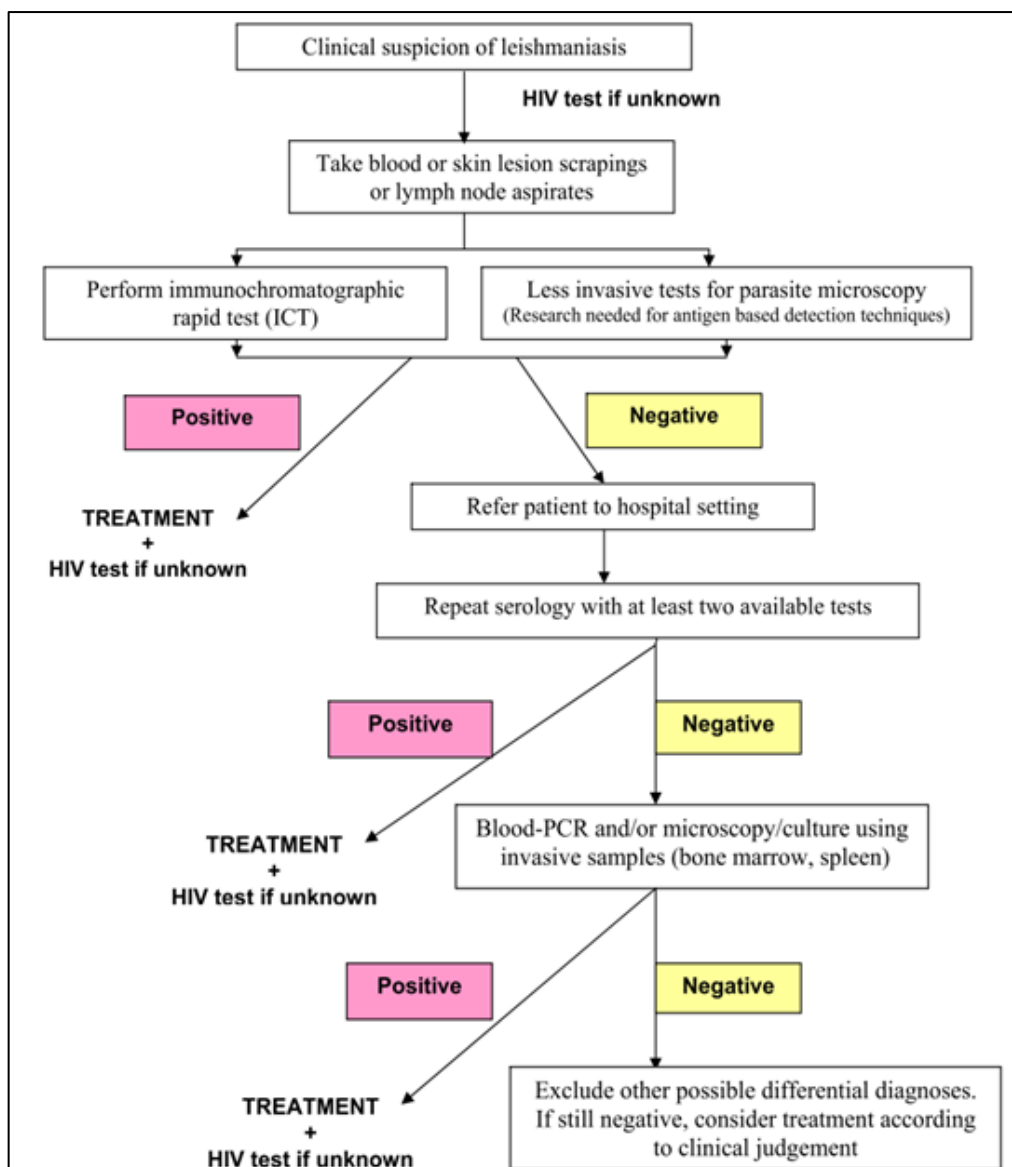
Capítulo 4 -Diagnóstico

Figura 35 - Algoritmo Diagnóstico da Coinfeção Adaptado de (Ababa, 2000).

4.6 Estratégia de Diagnóstico em Situações de Transmissão Vertical

Não existem até à data procedimentos estabelecidos que visem a atuação no primeiro ano de vida, no âmbito de situações de transmissão vertical (Panagopoulos et al., 2017). Este período específico é de extrema importância, pois corresponde à janela temporal de surgimento dos sinais e sintomas de VL (Panagopoulos et al., 2017). No sentido de averiguar a ocorrência, alguns autores preconizam a análise placentária imediatamente após o parto para que seja efetuada a deteção de parasitas (Patrícia et al., 2008). Caso a criança seja assintomática, deve neste período, ser sujeita a exames serológicos combinados (Patrícia et al., 2008).

5. Terapêutica

A patologia da coinfeção tem ao seu dispor um conjunto limitado de opções terapêuticas, também empregues noutras indicações, assim como antimicrobianos ou antineoplásicos, que devem ser instituídos imediatamente após a confirmação do diagnóstico, sob vigilância médica (Boelaert et al., 2007; Emami et al., 2017). Os fármacos disponíveis apresentam inúmeras desvantagens sobretudo ao nível do acesso, por questões inerentes ao elevado custo, ausência de registos, toxicidade marcada e experimentação inexistente em determinadas subpopulações (Jorge Alvar et al., 2008). Para além dos regimes terapêuticos disponíveis, que devem ser uniformizados consoante a área endémica, algumas situações podem simultaneamente beneficiar de tratamentos adjuvantes nas áreas de reidratação e suplementação nutricional (Boelaert et al., 2007).

A resposta à terapêutica pode ser classificada em duas tipologias, tais como a parasitológica, que não permite excluir a ocorrência de futuras recaídas, ocorrendo em 38% a 87% dos indivíduos coinfetados e a clínica, que não é indicativa da ausência de parasitas no hospedeiro, ocorrendo em 38 a 81% dos coinfetados (Jorge Alvar et al., 2008). É ao nível dos indivíduos imunocomprometidos que se verifica o maior número de falhas na terapêutica inicial, recaídas sucessivas, efeitos adversos e em última instância a morte (Lauletta et al., 2016).

5.1 Leishmaniose

5.1.1 Antimoniais Pentavalentes (AP) - Sb⁵⁺

Introduzidos pela primeira vez em 1940 e desde então considerados o tratamento de eleição para a LV devido à sua elevada eficácia (Jorge Alvar et al., 2008). Contudo, a sua utilização encontra-se restringida a determinadas regiões do globo, excluindo áreas como a Índia (Bihar) e Nepal, devido ao desenvolvimento de resistências (Jorge Alvar et al., 2008; Guerin et al., 2002).

Os efeitos adversos comuns incluem: mialgia, artralgia, prurido, adinamia, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, febre, insónia, irritabilidade, edema, letargia, dor de cabeça, sabor metálico, entre outros (Boelaert et al., 2007; Figueiró-Filho et al., 2004). Foram também relatados efeitos adversos menos comuns, mas de extrema severidade, inerentes à cardiotoxicidade, dependentes simultaneamente da dose e da duração da terapêutica, sendo o mais prevalente a inversão da onda T, seguido do prolongamento do intervalo Q-T (> 0,5 segundos) e arritmias, que devem

Capítulo 5 -Terapêutica

ser monitorizados mediante um eletrocardiograma (ECG), com a primeira monitorização a ter início 5 dias após a introdução da terapêutica (Boelaert et al., 2007; Figueiró-Filho et al., 2004). A elevação das enzimas pancreáticas que culmina em pancreatite, apesar de rara, é tida com uma das principais motivadoras da descontinuação terapêutica e, em casos mais graves, pode mesmo levar à morte (Boelaert et al., 2007). Ainda em termos analíticos, podem ocorrer elevação das enzimas hepáticas, leucopénia, anemia e trombocitopénia (Boelaert et al., 2007).

É relativamente consensual entre os peritos da área a não utilização desta terapêutica ao nível dos indivíduos coinfectados por motivos inerentes à sua elevada toxicidade, falha terapêutica e mortalidade, embora os custos elevados associados aos medicamentos alternativos faz com que continue a ser usado em áreas mais carenciadas (Jarvis & Lockwood, 2013).

Os AP são contraindicados em indivíduos com insuficiência renal, hepática, arritmias cardíacas e doença das Chagas (Figueiró-Filho et al., 2004).



Figura 36 - Mapa Ilustrativo dos Níveis de Resistência à Terapêutica para Leishmaniose na Índia (Bihar). Legenda: Verde – Sem resistência; Amarelo – Resistência mista; Laranja – Resistência elevada. Adaptado de (Guerin et al., 2002).

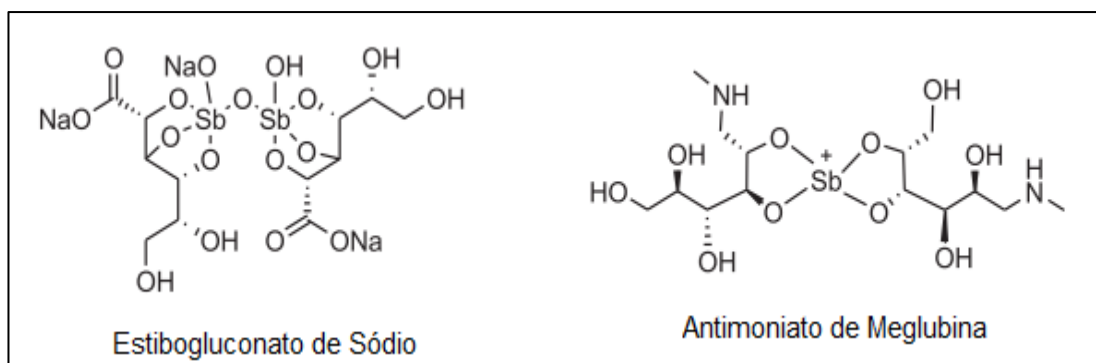


Figura 37 - Estrutura Química dos Antimoniais Pentavalentes. Adaptado de (Emami et al., 2017).

5.1.2 Desoxicolato de Anfotericina B (ANB)

Antibiótico polieno que surge como a opção terapêutica de segunda linha, em doentes onde a primeira não pode ser utilizada por questões de ineficácia ou toxicidade, apresentando uma taxa de cura na ordem dos 97% (Figueiró-Filho et al., 2004; Guerin et al., 2002). Nos indivíduos coinfectados com LV/VIH as formulações contendo ANB são considerada terapêutica de primeira linha (Jarvis & Lockwood, 2013).

Devido ao risco inerente à sua precipitação, devem ser tomadas algumas medidas preventivas, que visam a proteção da solução da luz e desfasamento da sua administração de outras contendo eletrólitos (Figueiró-Filho et al., 2004).

Como reações adversas severas destacam-se a nefrotoxicidade, uma das principais motivadoras da descontinuação terapêutica, bem como a hipocaliemia e miocardite, que exigem terapêutica concomitante no âmbito da reidratação e suplementação com potássio, devendo, como tal, ser monitorizadas a nível hospitalar (Boelaert et al., 2007). São também detetadas algumas reações decorrentes da perfusão que incluem: febre, arrepios, dor óssea e tromboflebite (Guerin et al., 2002).

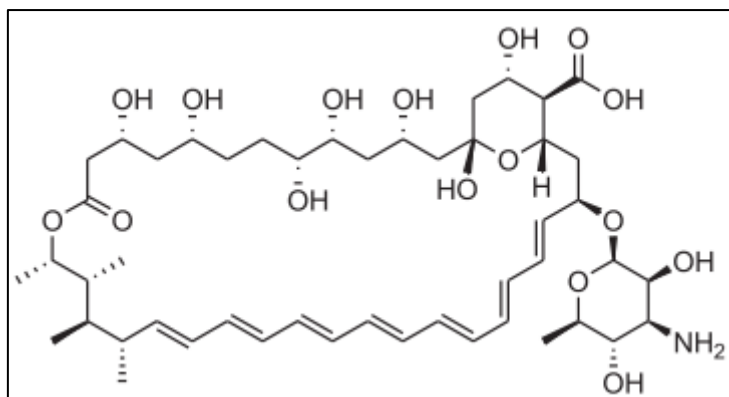


Figura 38 - Estrutura Química da Anfotericina B. Adaptado de (Emami et al., 2017).

5.1.3 Anfotericina B Lipídica

As mais recentes formulações lipídicas do antibiótico anfotericina B permitem combinar a elevada eficácia das anteriores, com diminuição da toxicidade, sendo os fármacos de eleição no tratamento de indivíduos coinfectados (Jorge Alvar et al., 2008; Lauletta et al., 2016). São ainda de destacar a ocorrência esporádica de reações de nefrotoxicidade e trombocitopenia, bem como as reações comuns ao próprio processo de perfusão, anteriormente descritas nas formulações convencionais (Boelaert et al., 2007). Encontram-se disponíveis três formulações, sendo elas a anfotericina B lipossômica (ANB-L), o complexo lipídico (CLANB) e a dispersão coloidal (Boelaert et al., 2007). O elevado custo associado à terapêutica limita fortemente o seu acesso ao nível dos países em desenvolvimento (Jorge Alvar et al., 2008).

5.1.4 Miltefosina

Originalmente desenvolvido como terapêutica citotóxica, é o único fármaco com atividade para a *Leishmania* cuja via de administração é oral (Ababa, 2000; Boelaert et al., 2007). O fármaco em questão apresenta um tempo de meia vida de 1 semana, sendo que nestes a terapêutica deve ser instituída até se verificar a completa ausência de parasitas (Jorge Alvar et al., 2008). Em indivíduos com VL/VIH é uma terapêutica bem tolerada mas com resultados aquém do esperado, comparativamente com a taxa de sucesso de 93-94% apresentada pelos indivíduos imunocompetentes (Jarvis & Lockwood, 2013). Ao nível das áreas endémicas é proibida a sua utilização, bem como de outros agentes de primeira linha em canídeos, como mecanismo de evitar o desenvolvimento de resistências (Jorge Alvar et al., 2008).

Os efeitos adversos associados são predominantemente de cariz gastro intestinal, tais como anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, podendo ser minimizados com a administração da dose após as refeições (Boelaert et al., 2007) Apesar de raros,

Capítulo 5 -Terapêutica

podem também ser observados efeitos mais severos como toxicidade hepática, renal e alergias cutâneas (Boelaert et al., 2007).

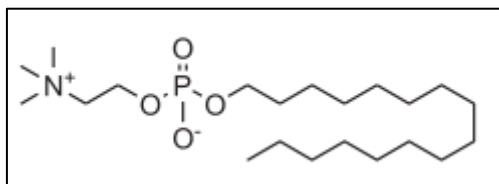


Figura 39 - Estrutura Química da Miltefosina. Adaptado de (Emami et al., 2017).

5.1.5 Sulfato de Paramomicina ou Aminosidina

Antibiótico aminoglicosídeo com sensivelmente quatro décadas de utilização na terapêutica da infeciologia, tendo evidenciado até à data excelente perfil de segurança (Ababa, 2000). Ainda não se encontram completamente esclarecidos alguns aspetos relativos à sua utilização em situações de coinfeção VL/VIH (Ababa, 2000). Uma das suas grandes vantagens comparativamente com outra terapêutica utilizada nestas situações é a duração do tratamento ser ligeiramente mais curta (Ababa, 2000)

De entre os efeitos adversos relatados destaca-se a ocorrência de uma ligeira componente álgica no local de administração, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e tetânia (Ababa, 2000).

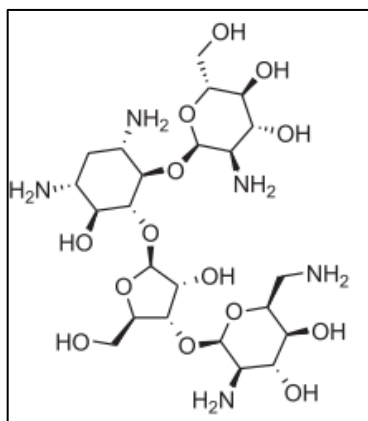


Figura 40 - Estrutura Química da Paramomicina. Adaptado de (Emami et al., 2017).

5.1.6 Isotionato de Pentamidina

Antibiótico aminoglicosídeo utilizado no tratamento de LV, embora a sua utilização tenha decaído devido ao perfil de efeitos adversos, bem como reduzida na eficácia (Jorge Alvar et al., 2008).

De entre os feitos adversos de maior severidade destacam-se: diabetes mellitus, hipoglicémia, choque, miocardite, toxicidade renal e em casos mais extremos pode mesmo conduzir à morte (Boelaert et al., 2007). Apesar da elevada toxicidade demonstrada em doses terapêuticas é preconizado o seu uso como agente profilático secundário (Jorge Alvar et al., 2008). Um acordo estabelecido entre o laboratório e a OMS permitiu tornar este fármaco gratuito, o que estendeu amplamente a sua utilização sobretudo ao nível dos países mais carenciados (Jorge Alvar et al., 2008).

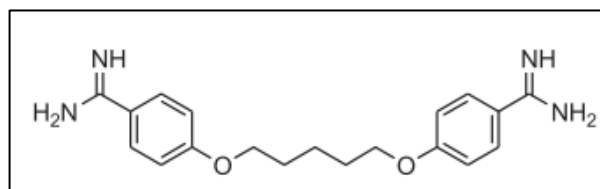


Figura 41 - Estrutura Química da Pentamidina. Adaptado de (Emami et al., 2017).

5.1.7. Outros Fármacos

Os antifúngicos azólicos orais são compostos que exercem a sua ação pela inibição da biossíntese do ergosterol, destacando-se nesta categoria a utilização de cetoconazol, fluconazol ou itraconazol (Emami et al., 2017). Contudo diferem entre eles em termos de eficácia, tendo uma atividade limitada pelo facto do parasita *Leishmania* apresentar altos teores de 5-deidroepisterol e reduzido conteúdo das tipologias de colesterol frequentemente encontradas na maioria dos fungos, nomeadamente ergosterol e episterol (Emami et al., 2017).

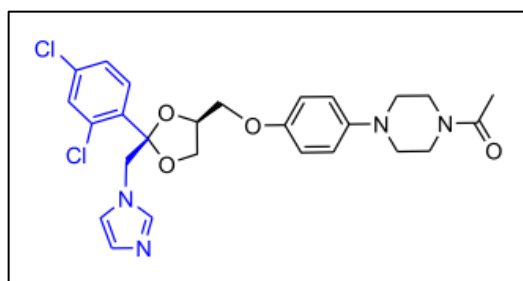


Figura 42 - Estrutura Química do Cetoconazol. Adaptado de (Emami et al., 2017).

Capítulo 5 -Terapêutica

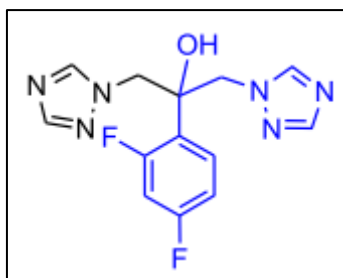


Figura 43 - Estrutura Química do Fluconazol. Adaptado de (Emami et al., 2017).

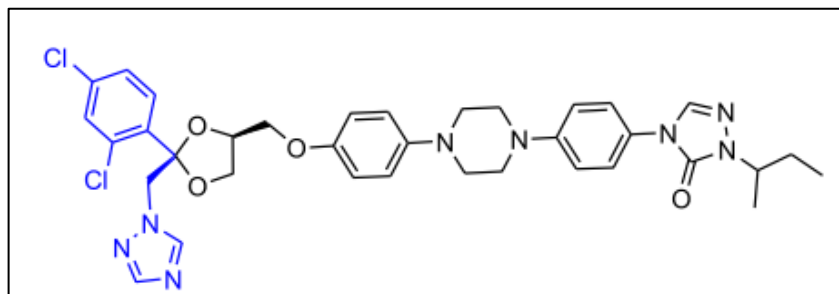


Figura 44 - Estrutura Química do Itraconazol. Adaptado de (Emami et al., 2017).

5.1.8 Combinações

A associação de diferentes classes terapêuticas tem-se revelado uma técnica promissora, permitindo reduzir as doses dos fármacos e consequentemente dos efeitos adversos e custo associado, limitar o tempo de tratamento com aumento da adesão à terapêutica e por último, minorar a probabilidade de seleção de parasitas resistentes conseguindo com isto um prolongamento do tempo útil na eficácia da medicação (Boelaert et al., 2007).

Capítulo 5 -Terapêutica**Tabela 19** - Terapêutica para a Leishmaniose. Adaptado de (Jorge Alvar et al., 2008).

Fármaco	Nome Comercial	Laboratório	Via de Administração	Posologia
1.ª Linha – Antimoniais Pentavalentes				
Antimoniato de Meglúmina (81 mg/ml de Sb ⁵⁺)	Glucantamina	Sanofi-Aventi	Parentérica (intramuscular ou intravenosa)	20 mg/kg/dia durante 30 dias
Estibogluconato de sódio (100 mg/ml Sb ⁵⁺)	Pentostam	GlaxoSmithKline Albert David (Índia)		
1.ª Linha – Outros				
Miltefosina	Impavido	Aeterna Zentaris (Alemanha)	Oral	100 mg/dia durante 28 dias
2.ª Linha – Anfotericina B				
ANB	-	Combinopharm (Espanha)	Parentérica (intravenosa)	Iniciar com 0,5 mg/kg/dia até atingir a dose diária total de 1 ou 1,5 mg/kg/dia durante 15 dias (em dias alternados)
ANB - L	AMBissoma	Gilead		20 mg/kg
ANB-L Suspensão Coloidal	Anfocil	Beacon		
ANB-L Emulsão	Anfomul	Bharat Soros e Vacinas (Índia)		
CLANB	Abelcet	Zeneus		Sem posologia standard.
2.ª Linha- Outros				
Paramomicina	-	Gland Pharma (Índia)		15 mg/dia durante 21 dias.
Pentamidina	Pentamidina	Sanofi-Aventi	Parentérica (intramuscular ou intravenosa)	4 mg/kg durante 15 - 30 dias. Usada para profilaxia secundária.

5.2 Outras Abordagens Terapêuticas

5.2.1 Esplenotomia

Técnica utilizada nos doentes que sofrem múltiplas recaídas, que consiste num procedimento cirúrgico de remoção do baço ou embolização da artéria esplénica (Ababa, 2000). Este método falha na execução do objetivo primordial, na medida em que não consegue evitar a ocorrência de recaídas, tendo, contudo, revelado a sua utilidade no espaçamento temporal das mesmas (Ababa, 2000). Permite ainda restabelecer os parâmetros hemodinâmicos, evitando a necessidade de transfusão (Jorge Alvar et al., 2008).

5.3 Fármacos Antirretrovirais

Introduzidos pela primeira vez na Europa em meados de 1997, os ARVs vieram, nesta porção do globo, permitir uma redução nas primo infeções de VL em indivíduos VIH positivos na ordem dos 50 a 65%, bem como no risco de recaídas, permitindo ainda um maior espaçamento (cerca de 7 meses) entre elas (Jorge Alvar et al., 2008). Possibilitou também um decréscimo ao nível da morbilidade e mortalidade, tendo sido estimado um tempo de sobrevivência adicional na ordem dos 5 anos e meio (Jorge Alvar et al., 2008). Os países em desenvolvimentos parecem não ter seguido a mesma tendência por motivos inerentes à presença de espécies de superior patogenicidade como *L.donovani* e também pelo acesso dificultado à terapêutica ARV (Jorge Alvar et al., 2008).

À semelhança do que acontece noutras infeções oportunistas, os ARVs são geralmente introduzidos na segunda semana após início da terapêutica para a *Leishmânia*, altura em que esta já está a ser bem tolerada pelos doentes, independentemente dos seus valores de linfócitos CD4⁺ (Ababa, 2000).

Em indivíduos coinfetados, é preferencial a utilização concomitante de ARVs inibidores da protease com fármaco para a *Leishmânia*, na medida em que atuam a três níveis distintos na cadeia de infeção (Lauletta et al., 2016). Assim sendo, podem exercer efeito profilático em indivíduos com Leishmaniose assintomática, atuar como terapêutica adjuvante nos indivíduos com manifestações clínicas instaladas ou ainda operar como terapêutica de manutenção nos doentes não responsivos (Lauletta et al., 2016).

5.4 Tratamento da Coinfecção Leishmaniose – VIH nas Mulheres Grávidas

A abordagem terapêutica ao nível das mulheres grávidas é executada com o duplo intuito de tratamento e prevenção da transmissão vertical, este último apenas extensível à coinfecção LV/VIH (Salih et al., 2014). A relação benefício/risco da terapêutica é positiva tendo em conta a gravidade das complicações materno-fetais que decorrem da sua não utilização, nomeadamente aborto espontâneo e nascimentos prematuros, presentes em ambos os tipos de coinfecção ou ainda risco de transmissão vertical, apenas aplicável no caso da coinfecção LV/VIH (Boelaert et al., 2007). Em doentes com LC apenas o período pós parto permite a cura efetiva das lesões, resolução ainda não encontrada com a terapêutica vigente que se limita a atenuar a sua aparência (Morgan et al., 2007). Apesar da inexistência de dados relativos à coinfecção Leishmaniose-VIH nas mulheres grávidas, será de supor que exista uma sobreposição na terapêutica preconizada para as mulheres grávidas com Leishmaniose com a terapêutica para o VIH aplicada ao mesmo subgrupo. Em termos farmacoterapêuticos é de ter em linha de conta as alterações que ocorrem ao nível da estrutura e função da barreira placentária no decorrer do período gestacional, que terão influência na passagem de fármacos da mãe para o feto (Tomi et al., 2011). A permeabilidade das diferentes substâncias através da membrana plasmática da placenta depende de um conjunto de fatores, particularmente da sua lipossolubilidade, constante de ionização (pKa), grau de ligação às proteínas plasmáticas (Tomi et al., 2011).

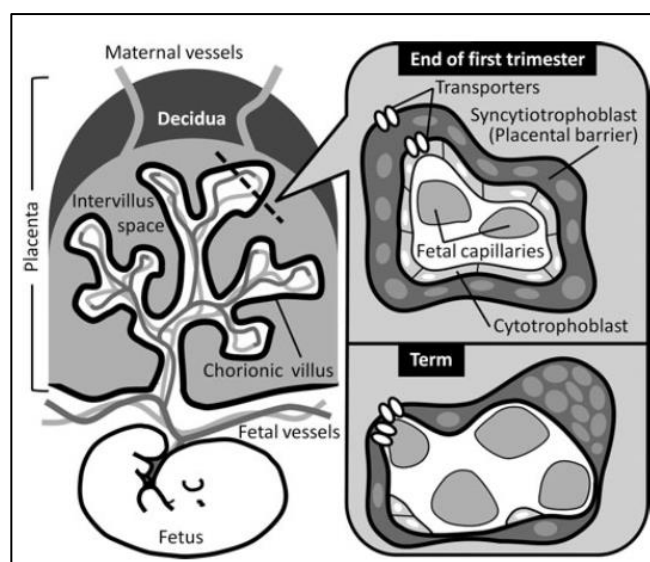


Figura 45 - Diagrama Esquemático da Circulação Materna e Fetal na Placenta Humana. Adaptado de (Tomi et al., 2011).

Capítulo 5 -Terapêutica**5.4.1 Antimoniais Pentavalentes**

Os antimoniais pentavalentes, considerados terapêutica de primeira linha nos demais casos de coinfeção, revelam neste âmbito um baixo perfil de segurança, tendo sido reportados casos de aborto espontâneo, partos prematuros, transmissão vertical e ainda complicações de encefalopatia na mulher grávida (Boelaert et al., 2007). Durante o período de lactação é necessário tomar algumas precauções especiais, assim como desfazar a mesma em 5-6 horas da toma de medicação (Figueiró-Filho et al., 2004).

5.4.2 Anfotericina B

Neste subgrupo populacional a opção terapêutica de eleição no tratamento da coinfeção LV/VIH passa pela ANB e suas formulações lipídicas, por motivos inerentes ao seu excelente perfil de segurança, sendo que da sua utilização não decorreram casos de aborto espontâneo, nem transmissão vertical (Boelaert et al., 2007). Este antimicrobiano aminoglicosídeo é empregue na dose de 1mg/kg/dia durante 14 dias, apresentando ainda o atributo de atravessar a barreira placentária, sendo que as concentrações plasmáticas observadas no feto nunca excedem um terço das apresentadas pela progenitora (Figueiró-Filho et al., 2004; Patrícia et al., 2008). Não são necessárias considerações adicionais durante o período de lactação no que respeita à utilização deste regime farmacoterapêutico (Figueiró-Filho et al., 2004).

5.4.3 Miltefosina

Devido à embriotoxicidade e teratogenicidade apresentada deve ser evitado o seu uso em mulheres grávidas, a amamentar ou em idade fértil nas quais não existe a garantia de estarem adequadamente protegidas contra uma gravidez durante o período de tratamento, mais os três meses posteriores ao mesmo (Boelaert et al., 2007).

5.4.4 Sulfato de Paramomicina ou Aminosidina

Embora existam dados insuficientes sobre a sua utilização nesta subpopulação, é uma opção com perfil farmacoterapêutico sobreponível com o dos antimicrobianos aminoglicosídeos, embora com resposta mais lenta comparativamente com os restantes fármacos. (Figueiró-Filho et al., 2004). Uma das suas principais complicações a nível do feto é a ototoxicidade reversível (Boelaert et al., 2007).

Capítulo 5 -Terapêutica

5.4.5 Isotionato de Pentamidina

Esta opção terapêutica está contraindicada no decorrer do primeiro trimestre gestacional (Boelaert et al., 2007).

5.4.6 Antirretrovirais

Os ARVs devem ser prontamente iniciados em todas as mulheres imunocomprometidas, grávidas ou a amamentar, independentemente da sua carga viral e contagem linfocitária, com o duplo intuito de reduzir o risco de ocorrência de transmissão vertical e otimizar a saúde materna (WHO (N), 2015). O regime terapêutico mais adequado consiste na combinação anteparto de ARVs com mecanismos de ação multifatoriais, sendo dois dos fármacos inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa (INTR) com elevada passagem transplacentar, juntamente com um inibidor da protease (IP) potenciado com ritonavir ou com um inibidor da integrase (II) (U.S. Department of Health and Human Services (A), n.d.). Está também preconizado que mulheres medicadas e virologicamente suprimidas devem manter o mesmo regime terapêutico anterior à gravidez (U.S. Department of Health and Human Services (A), n.d.).

No período intraparto é recomendado a introdução de zidovudina intravenosa (IV) em mulheres com valores de ácido ribonucleico (ARN) de VIH acima de 1000 cópias/mL e também naquelas onde estes valores dão desconhecidos, independentemente do regime terapêutico efetuado até então (U.S. Department of Health and Human Services (C), n.d.).

Ao nível do pós-parto, deve ser também utilizada zidovudina, podendo ser associada à nevirapina, em recém-nascidos sujeitos a elevado risco de terem sido verticalmente infetados (U.S. Department of Health and Human Services (D), 2012).

Capítulo 5 -Terapêutica**Tabela 20** - Terapêutica Preferencial Durante o Período Gestacional, Intraparto e Pós-parto. Adaptado de *(Neonatologia, 2007; U.S. DEpartment on Health and Human Services (B) e (D), n.d.)*.

Terapêutica Anteparto			
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa			
Fármacos	Posologia	Via de Administração	Notas
Abacavir/Lamivudina	1 vez ao dia	Oral	-
Tenofovir/Entricitabina	1 vez ao dia	Oral	O Tenofovir apresenta toxicidade renal pelo que a sua dose deve ser ajustada em insuficientes renais.
Tenofovir/Lamivudina			
Inibidores da Protease Potenciados			
Atazanavir/Ritonavir	1 vez ao dia	Oral	Recomendada a monitorização da bilirrubina neonatal.
Darunavir/Ritonavir	2 vez ao dia	Oral	-
Inibidores da Integrase			
Raltegravir	2 vez ao dia	Oral	Permite uma redução elevada na carga viral e por isso é terapêutica de eleição em fases mais avançadas da gravidez (3.º trimestre) em mulheres com carga viral elevada.
Terapêutica Intraparto			
Zidovudina	Dose inicial de 2 mg/kg em 1 hora seguida de perfusão contínua de 1mg/kg/hora até à laqueação do cordão umbilical (total de 4 horas de zidovudina em caso de cesariana eletiva).	Endovenosa	
Terapêutica Pós-Parto			
Zidovudina	4 mg/kg - 2 vezes ao dia	Oral	Deve ser iniciada entre 6 a 12 horas após o nascimento e mantida por mais 6 semanas. Em recém-nascidos intolerantes a terapêutica oral pode ser feita zidovudina IV cuja dose é 75% da oral.
Zidovudina/Nevirapina	Peso entre 1,5 a 2 Kg: 8 mg Peso > 2 Kg: 12 mg	Oral	Devem ser feitas três doses na primeira semana de vida, sendo a primeira 48 horas após o parto, a segunda 48 horas após a primeira dose e a terceira 96 horas após a segunda dose.

6. Monitorização

A monitorização dos indivíduos coinfectados é essencial para obter informação mais correta acerca da terapêutica utilizada em termos de eficácia, padrão de resistência (Ababa, 2000).

6.1 Teste de cura (TC)

Teste de Cura (TC) é o conjunto de procedimentos realizados nos doentes coinfectados um e seis meses após o término da terapêutica para a Leishmaniose, com o intuito de identificar a possibilidade de recaídas (Ababa, 2000). O público alvo para a realização do TC são os indivíduos que evidenciaram baixa resposta à terapêutica que lhes foi instituída e/ou alteração nos parâmetros hematológicos (Ababa, 2000). São de preferir métodos não invasivos, nomeadamente os moleculares como PCR e os antigénicos como a deteção dos antígenos na urina (Jorge Alvar et al., 2008). O PCR é uma técnica de elevada sensibilidade, sendo muito útil tanto na deteção de LV em indivíduos imunocomprometidos, como na identificação antecipada de recaídas (Jorge Alvar et al., 2008). Um resultado de PCR positivo durante o período assintomático é indicativo de parasitemia mas não necessariamente de recaída, embora a presença de parasitas no pós tratamento aumente a probabilidade da sua ocorrência (Jorge Alvar et al., 2008). O teste de aglutinação realizado ao nível da urina é de simples execução, sendo que em mais de 50% dos doentes, um resultado positivo durante um período assintomático não significa necessariamente a presença de sintomatologia, enquanto que resultados repetidamente negativos indicam probabilidade reduzida de recaídas (cerca de 5% em 6 meses) (Jorge Alvar et al., 2008).

6.2 Esquemas de Profilaxia Secundária

A aplicação de regimes terapêuticos de profilaxia secundária/terapêutica de manutenção surge na sequência de um episódio clínico em indivíduos com LV zoonótica/VIH, com o intuito de prolongar os períodos entre as recaídas (Ababa, 2000). Está preconizado que este esquema profilático seja mantido até à obtenção de contagens linfocitária $CD4^+ > 200$ células/ μ L por período igual ou superior a seis meses (Ababa, 2000). Os fármacos usados na cura de recaídas não devem ser os mesmos usados para a manutenção (Jorge Alvar et al., 2008). A execução de mais estudos no âmbito de LV antroponótica seria de extrema importância, tendo em conta a problemática das resistências, sobretudo ao nível dos indivíduos coinfectados, onde

Capítulo 6 – Monitorização

os fármacos usados para a terapêutica das agudizações devem, por isso, ser distintos dos esquemas profiláticos secundários (Ababa, 2000).

Tabela 21 - Fármacos Usados como Terapêutica de Manutenção nas Zonas Endémicas para LV Zoonótica. Adaptado de (Ababa, 2000).

Fármacos	Posologia
Antimoniais Pentavalentes	20 mg/kg/dia durante 3 a 4 meses.
Anfotericina B	3-5 mg/kg/dia durante 3 a 4 meses.
Anfotericina B Lipídica	3-5 mg/kg/dia durante 3 a 4 meses.
Miltefosina	100 mg/dia durante 28 dias.
Pentamidina	4-6 mg/kg/dia durante 3 a 4 semanas.
Itraconazol + Alopurinol	-

6.3 Monitorização da Mãe e do Feto no Período Anteparto

Tabela 22 - Monitorização na Gravidez. Adaptado de (U.S. Department of Health and Human Services (F), n.d.).

Mulheres sem Terapêutica ARV Antes de Engravidar	
Carga Viral (RNA plasmático)	Antes de iniciar terapêutica.
	2 a 4 semanas após início de terapêutica ou alteração da mesma.
	Mensalmente até se obter carga viral indetetável.
	Após obter carga viral indetetável quantificar a cada 3 meses e entre as 34-36 semanas para tomadas de decisão acerca do tipo de parto.
Contagem Linfocitária (TCD4 ⁺)	Trimestral.
Teste de Resistência	No início da terapêutica .
	Situações de falência virológica com o intuito de verificar a adesão.
Mulheres com Terapêutica ARV Anterior à Gravidez	
Carga Viral (RNA plasmático)	Trimestral e às 36 semanas.

7. Prevenção

7.1 Prevenção da exposição à Leishmaniose

7.1.1 Medidas Gerais

As estratégias de controlo devem ser dirigidas às diferentes características das áreas endémicas, tendo em conta a variedade de espécies que funcionam como vetores ou como reservatórios e ainda aos diferentes ciclos de transmissão (Guerin et al., 2002).

Em áreas endémicas com predominante transmissão antroponótica, em que o ser humano funciona como reservatório, o tratamento eficaz dos doentes com Leishmaniose é uma medida importante na propagação da infeção (Guerin et al., 2002).

Quando a transmissão é sobretudo zoonótica são necessárias medidas de controlo dos reservatórios especialmente dos cães, que apresentam fracas respostas à terapêutica para a Leishmaniose e por isso necessitam de repetição da mesma (Guerin et al., 2002). No tratamento da Leishmaniose canina não devem ser usados os fármacos de primeira linha usados na espécie humana com o intuito evitar resistências, sendo de preferir terapêuticas alternativas como o alopurinol (Boelaert et al., 2007). Neste âmbito são também de grande utilização os inseticidas tópicos sob a forma de coleiras impregnadas ou desparasitantes externos (Boelaert et al., 2007).

O controlo do vetor é uma medida importante transversal a todas as áreas endémicas, independentemente da via de transmissão, englobando várias metodologias sendo elas químicas, ambientais e de proteção individual (Guerin et al., 2002). Os métodos químicos consistem na utilização de inseticidas em sprays para pulverização de interiores, ou impregnados em redes mosquiteiras em intervalos regulares ou as de longa duração onde o inseticida é incorporado ao nível das suas fibras e por isso têm um tempo útil de cerca de 2 a 3 anos (Guerin et al., 2002). Das classes de inseticidas utilizadas destacam-se os organoclorados como o dicloro difenil tricloroetano (DDT), os organofosfatos como o malatión, os carbamatos como o propoxur e os piretróides sintéticos como a deltametrina (Boelaert et al., 2007). Ainda não é completamente conhecido o espectro de resistência dos vetores às diferentes classes de inseticidas, embora se comece a evidenciar um padrão nas áreas de maior utilização (Boelaert et al., 2007). Medidas ambientais são também passíveis de ser adotadas e visam reduzir o contacto do vetor com o humano ao interferir ao nível dos

Capítulo 7 – Prevenção

nichos ecológicos, primando sempre pela conservação das espécies (Boelaert et al., 2007). Exemplos destas medidas passam pelo afastamento das áreas habitacionais do habitat dos vetores, com eliminação da área florestal em torno das áreas residenciais, bem como estratégias de saneamento que visem a remoção de lixo e escombros (Boelaert et al., 2007). Ao nível das medidas de proteção individual são de destacar a utilização de repelentes e de roupas que protejam o corpo, evitando a exposição demasiada da pele (Boelaert et al., 2007; Guerin et al., 2002). Para além disso, é necessário evitar as horas do dia e locais onde os vetores apresentem uma maior atividade (Boelaert et al., 2007).

Por último é ainda de destacar a educação da população residente, bem como da que viaja para as áreas endémicas, acerca da aplicação destas medidas preventivas (Boelaert et al., 2007; Guerin et al., 2002).

7.1.2 Prevenção da Transmissão Vertical

Como já foi referido anteriormente a única possibilidade de evitar a transmissão vertical de LV passa pela introdução de esquemas terapêuticos para a Leishmaniose durante o período gestacional (Salih et al., 2014).

7.1.3 Profilaxia Primária

Até à data a terapêutica da Leishmaniose é de natureza química, apresentando inúmeras desvantagens que motivam a necessidade da descoberta de uma terapêutica de cariz profilático (NIH, 2013). De entre elas, destacam-se o surgimento de resistências inerentes à larga utilização de alguns compostos, bem como os custos elevados, perfil nefasto de efeitos adversos e também a via de administração (predominantemente intravenosa) (NIH, 2013). Nos últimos anos vários estudos surgiram no sentido da criação de uma vacina profilática contra a Leishmaniose, embora até à data nenhuma tenha sido ainda aprovada para uso clínico (Srivastava, et al., 2016). Em Portugal, segundo o Programa Nacional de Vacinação, não existe ainda uma vacina ativa contra a Leishmaniose (DGS, n.d.).

Uma vacina é uma substância obtida a partir do agente patogénico, ou quimicamente semelhante ao mesmo, formulada com o intuito de, pela primeira vez, sensibilizar o sistema imunitário, permitindo que este atue de forma rápida e eficaz numa futura e verdadeira situação de infeção (Gomes, n.d.). O processo de desenvolvimento de uma vacina é complexo e tem de satisfazer diversos critérios, nomeadamente em termos de segurança, reprodutibilidade e eficácia (Srivastava et al., 2016). As vacinas em estudo podem ser classificadas em duas categorias

Capítulo 7 – Prevenção

distintas, sendo elas de primeira ou segunda geração (NIH, 2013). As de primeira geração tomam esta designação pelo facto de incluírem na sua composição os próprios parasitas, sendo que pela dificuldade na padronização, pelos riscos inerentes e como tal pelas exigências preconizadas pelas entidades reguladoras, não são uma opção viável de uso generalizado (NIH, 2013). Por oposição, as vacinas de segunda geração são uma criação promissora para a vacinação de largas massas na medida em que consistem em proteínas recombinantes com adjuvantes ou expressão em vetores de natureza microbiana, possibilitando produção em larga escala, reprodutibilidade e boa relação custo-efetividade (NIH, 2013).

7.1.3.1 Vacinas Vivas Atenuadas

Pertencem ao grupo das vacinas de primeira geração e são obtidas a partir de um indivíduo infetado, com subsequente passagem através de um meio desfavorável ou de um hospedeiro não natural (Gomes, n.d.). Apresentam como principal vantagem, o facto destes conseguirem mimetizar na perfeição uma infeção natural e, por isso, originar o mesmo tipo de respostas imunitárias, sem o risco de serem virulentos (Srivastava et al., 2016). Apesar de terem evidenciado algum grau de proteção ao nível dos modelos animais, ainda não se encontra completamente esclarecida a sua potencial segurança e eficácia nos humanos, por motivos de mutações e reversão de virulência (Srivastava et al., 2016). Para além disso não serão uma boa opção nos imunocomprometidos, na medida em que podem levar ao desenvolvimento de uma infeção ativa de Leishmaniose (Srivastava et al., 2016).

7.1.3.2 Vacinas Inativadas ou Inertes

Pertencem ao grupo das vacinas de primeira geração e consistem em formulações contendo parasitas cuja atividade foi anulada (Srivastava et al., 2016). Apresentam como vantagens o facto de serem dotadas de um excelente perfil de segurança, estabilidade na composição bioquímica e antigenicidade e baixo custo associado, embora ainda não tenham conseguido evidenciar a sua eficácia profilática (Srivastava et al., 2016).

7.1.3.3 Vacinas de Proteínas Recombinantes

Pertencem ao grupo das vacinas de segunda geração, consistindo em proteínas dotadas de propriedades antigénicas, formuladas com o auxílio de tecnologias inovadoras, de áreas como a biologia molecular ou até mesmo engenharia genética (Srivastava et al., 2016). Ainda se encontram em fases muito iniciais e por isso carecem de dados científicos mais robustos (Srivastava et al., 2016).

Capítulo 7 – Prevenção

7.1.3.3.1 Vacinas de Cocktails Antigénicos

São parte integrante do grupo de vacinas de segunda geração e consistem numa mistura de proteínas antigénicas (Srivastava et al., 2016).

7.1.3.3.2 Vacinas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN)

Fazem parte do grupo de vacinas de segunda geração e representam uma das mais recentes inovações na área, tendo a capacidade de induzir uma imunoproteção completa contra o antígeno codificado (Srivastava et al., 2016). Nas vacinas de ADN a resposta imunológica predominante é a T_H1 , sendo esta a responsável pela eliminação dos parasitas (Srivastava et al., 2016). Pelo facto de se encontrarem em fases precoces dos ensaios clínicos, carecem ainda de estudos adicionais (Srivastava et al., 2016).

7.2 Prevenção da Exposição ao VIH

7.2.1 Medidas Gerais

O VIH é transmitido via alguns fluidos corporais nomeadamente sangue, fluido ejaculatório e pré-ejaculatório, fluidos retais e vaginais e ainda o leite humano (CDC (J), n.d.). Deste modo as principais medidas preventivas da exposição passam a nível sexual por evitar a prática de relações desprotegidas, utilizando para o efeito o preservativo como método contraceptivo, ou ainda praticar a abstinência (CDC (J), n.d.). Em termos do contacto sanguíneo ele pode ser evitado pela não partilha de objetos cortantes/perfurantes como seringas e ainda pelas análises ao sangue e derivados, bem como órgãos doados previamente às transfusões ou transplantes (CDC (J), n.d.). Para além disso é necessária especial atenção à formação e procedimentos implementados nos cuidados de saúde com o objetivo de evitar a exposição accidental dos profissionais desta área (CDC (J), n.d.).

7.2.2 Prevenção da Transmissão Vertical

A prevenção da transmissão vertical pode ocorrer a vários níveis começando desde cedo com a educação em questões de saúde para a problemática do VIH e mais tarde pelo acompanhamento das mulheres em idade fértil em consultas de aconselhamento familiar (CDC (K), n.d.). A gravidez deve ser uma decisão planeada e acompanhada por profissionais de saúde especializados quer os parceiros sexuais sejam sero concordantes ou discordantes (U.S.Department of Health and Human Services (G), n.d.). No caso de ambos os elementos serem VIH positivos, devem ser avaliados e tratados quanto à presença de infeções genitais, sendo ainda necessário que atinjam a máxima supressão viral antes da conceção (U.S.Department of Health

Capítulo 7 – Prevenção

and Human Services (G), n.d.) No caso dos parceiros serem sero discordantes é necessário atingir a supressão viral máxima do parceiro antes da concepção, bem como a administração da terapêutica profilática pré-exposição ao elemento VIH negativo 30 dias antes e depois da concepção (U.S.Department of Health and Human Services (G), n.d.) Nestes casos, a opção mais segura de executar a concepção passa pela inseminação assistida (U.S.Department of Health and Human Services (G), n.d.). Em caso de gravidez está preconizado a realização de teste de VIH, sendo que as mulheres onde o vírus estiver presente devem prontamente iniciar terapêutica profilática com o duplo intuito da manutenção do seu estado de saúde e ainda evitar a transmissão para o feto, via sanguínea (CDC (K), n.d.). Com o intuito de minimizar a transmissão perinatal deve ser executada uma cesariana eletiva às 38 semanas de gestação em mulheres com níveis de ARN > 1000 cópias/ml, ou parto vaginal em mulheres medicadas com virémia indetetável (U.S.Department of Health and Human Services (H), n.d.). No período pós-parto a amamentação e a pré mastigação da comida estão fortemente contraindicados (CDC (K), n.d.). Por fim é ainda importante considerar o apoio psicossocial de uma equipa multidisciplinar na fase pré-natal, sendo este um fator decisivo para uma boa adesão e em última instância para a prevenção da transmissão vertical (CDC (K), n.d.).

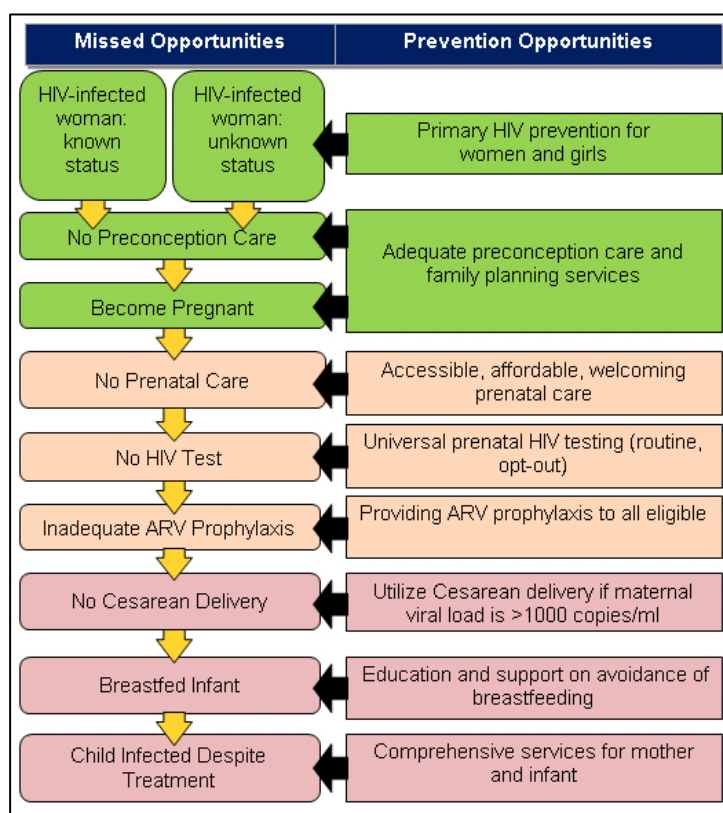


Figura 46 - Cascata de Prevenção da Transmissão Vertical de VIH. Adaptado de (CDC (K), n.d.).

Conclusão

Conclusões

A expansão da coinfeção Leishmaniose/VIH surgiu na sequência da sobreposição de áreas endémicas de ambas as patologias, com o VIH mais característico de centros urbanos a afetar zonas rurais e, com a Leishmaniose, mais característica de meios rurais, a alcançar localizações periurbanas (Lauletta et al., 2016; WHO (D), 2000). Frequentemente os indivíduos coinfectados apresentam manifestações clínicas semelhantes às dos VIH negativos, embora possam surgir algumas situações atípicas (Lauletta et al., 2016). A LV é a apresentação clínica predominantemente encontrada em situações de coinfeção, sendo também a única forma passível de transmissão vertical embora não sejam conhecidos dados relativos ao risco de transmissão vertical do protozoário *Leishmania* spp. em mulheres grávidas coinfectadas com VIH (Jorge Alvar et al., 2008; CDC (H), n.d.; Meinecke et al., 1999). De facto o período gestacional, juntamente com a infeção por VIH, coloca as mulheres em risco acrescido de desenvolver Leishmaniose ou reativar uma infeção latente devido à alteração de imunidade celular para imunidade humoral (CDC (H), 2009; Meinecke et al., 1999; Patrícia et al., 2008). Ambas as infeções atuam sinergicamente na medida em que apresentam afinidade pelas mesmas linhagens celulares, debelando, deste modo, as respostas imunitárias de cariz celular e humoral mediadas pelo hospedeiro (Jorge Alvar et al., 2008). O imediato início da terapêutica ARV é de extrema importância para melhorar a imunidade celular e ainda reduzir a ocorrência de recidiva de LV nos indivíduos coinfectados (Jorge Alvar et al., 2008). Juntamente com esta terapêutica surgem os fármacos para Leishmaniose que, apesar de necessários, apresentam nestes doentes, menor eficácia, para além das complicações decorrentes da toxicidade (Jorge Alvar et al., 2008). Nesta categoria são de destacar os antimoniais pentavalentes e a ANB como os mais tóxicos, necessitando por isso de monitorização apertada ou substituição por outros fármacos, em casos da disponibilidade de alternativas mais seguras como por exemplo a Miltefosina, apesar desta apresentar como desvantagem o facto de ser teratogénica ou a ANB lipossómica que surge como primeira linha nas mulheres grávidas (Jorge Alvar et al., 2008; Figueiró-Filho et al., 2004). A terapêutica combinada surge como a melhor opção no sentido de colmatar simultaneamente a problemática das resistências e da toxicidade, devendo ser administradas em primeira instância os fármacos melhor tolerados (Jorge Alvar et al., 2008). Neste âmbito as prioridades de pesquisa centram-se na avaliação da eficácia e tolerância de fármacos alternativos, bem como no uso concomitante de fármacos nos indivíduos coinfectados, tendo em

Conclusão

conta aspetos como a segurança no período gestacional e sendo neste sentido essencial a monitorização (Jorge Alvar et al., 2008). Em termos diagnósticos é necessário focar a atenção dos profissionais de saúde das áreas endémicas no sentido de aquisição de ferramentas que lhes permitam melhor destrinçar a coinfeção das restantes infeções com características semelhantes e ainda utilizar meios de diagnóstico adequados com elevada sensibilidade (Jorge Alvar et al., 2008). Com o intuito de prevenir a exposição devem ser desenvolvidos programas integrados e reforçados pelos governos locais, de modo a satisfazer as necessidades individuais de cada área endémica (Jorge Alvar et al., 2008).

Referências Bibliográficas

- Ababa, A. (2000). Report of the First Consultative Meeting of SAARC Commerce Secretaries on WTO Issues New Delhi, 10-12 May 1999. *WHO*, 1(1), 203–212. <https://doi.org/10.1177/139156140000100113>
- Al-Salem, W., Herricks, J. R., & Hotez, P. J. (2016). A review of visceral leishmaniasis during the conflict in South Sudan and the consequences for East African countries. *Parasites & Vectors*, 9(1), 460. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1743-7>
- Alvar, J., Aparicio, P., Aseffa, A., Den Boer, M., Canavate, C., Dedet, J.-P., ... Moreno, J. (2008). The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), 334–359. <https://doi.org/10.1128/CMR.00061-07>
- Alvar, J., Cañavate, C., Gutiérrez-Solar, B., Jiménez, M., Laguna, F., López-Vélez, R., ... Moreno, J. (1997). Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(2), 298–319. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=172921&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Alvar, J., Gutiérrez-Solar, B., Pachón, I., Calbacho, E., Ramírez, M., Vallés, R., ... Amela, C. (1996). AIDS and Leishmania infantum new approaches for a new epidemiological problem. *Clinics in Dermatology*, 14(5), 541–546. [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(96\)00046-6](https://doi.org/10.1016/0738-081X(96)00046-6)
- Andreani, G., Lodge, R., Richard, D., & Tremblay, M. J. (2012). Mechanisms of interaction between protozoan parasites and HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 7(3), 275–281. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32835211e9>
- Barré-Sinoussi, F., Ross, A. L., & Delfraissy, J.-F. (2013). Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature Reviews Microbiology*, 11(12), 877–883. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3132>
- Bernier, R., Barbeau, B., Tremblay, M. J., & Olivier, M. (1998). The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor-kappaB elements. *The Journal of Immunology*, 160, 2881–2888.
- Boelaert, M., Bhattacharya, S., Chappuis, F., El Safi, S. H., Hailu, A., Mondal, D., ... Peeling, R. W. (2007). Evaluation of rapid diagnostic tests: visceral leishmaniasis.

Referências Bibliográficas

- Nature Reviews Microbiology*, 5(11), S30–S39.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1766>
- Burza, S., Mahajan, R., Sanz, M. G., Sunyoto, T., Kumar, R., Mitra, G., & Lima, M. A. (2014). HIV and visceral leishmaniasis coinfection in Bihar, India: An underrecognized and underdiagnosed threat against elimination. *Clinical Infectious Diseases*, 59(4), 552–555. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu333>
- Carlier, Y., Truysens, C., & Deloron, P. (2012). Acta Tropica Congenital parasitic infections : A review, 121, 55–70.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.10.018>
- CDC (A). (n.d.). CDC (A). Retrieved May 23, 2017, from <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>
- CDC (B). (n.d.). CDC (B). Retrieved May 28, 2017, from <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>
- CDC (C). (n.d.). CDC (C). Retrieved May 22, 2017, from <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/disease.html>
- CDC (D). (n.d.). CDC (D). Retrieved May 28, 2017, from <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>
- CDC (E). (2011). *HIV-2 Infection Surveillance --- United States, 1987--2009*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6029a3.htm>
- CDC (F). (n.d.). CDC (F). Retrieved May 29, 2017, from <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
- CDC (G). (n.d.). CDC (G). Retrieved June 5, 2017, from <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/index.html>
- CDC (H). (n.d.). CDC (H). Retrieved June 6, 2017, from <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e324a1.htm>
- CDC (I). (n.d.). CDC (I). Retrieved July 10, 2017, from <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/diagnosis.html>
- CDC (J). (n.d.). HIV Transmission. Retrieved August 19, 2017, from <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
- CDC (K). (n.d.). EMCT | Pregnant Women, Infants, and Children | Gender | HIV by Group | HIV/AIDS | CDC. Retrieved August 19, 2017, from <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/emct.html>

Referências Bibliográficas

- Conceição-Silva, F., Morgado, F. N., Pimentel, M. I. F., Vasconcellos, E. de C. F. e, Schubach, A. O., Valete-Rosalino, C. M., ... Müller, I. (2013). Two Women Presenting Worsening Cutaneous Ulcers during Pregnancy: Diagnosis, Immune Response, and Follow-up. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(12), e2472. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002472>
- Cota, G. F., de Sousa, M. R., Demarqui, F. N., & Rabello, A. (2012). The Diagnostic Accuracy of Serologic and Molecular Methods for Detecting Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patients: Meta-Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(5), e1665. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001665>
- Desjeux, P., & Alvar, J. (2003). Leishmania /HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 97(sup1), 3–15. <https://doi.org/10.1179/000349803225002499>
- DGS. (n.d.). Programa Nacional de Vacinação. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.049>
- Diro, E., Lynen, L., Ritmeijer, K., Boelaert, M., Hailu, A., & van Griensven, J. (2014). Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in East Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(6), e2869. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002869>
- Emami, S. overview of azoles targeting sterol 14 α -demethylase for antileishmanial therapy, Tavangar, P., & Keighobadi, M. (2017). An overview of azoles targeting sterol 14 α -demethylase for antileishmanial therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 135, 241–259. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.044>
- Famularo, G., & Mancini, S. (2016). Visceral Leishmaniasis. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(9), 1322–1323. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.002>
- Figueiró-Filho, E. A., Duarte, G., El-Beitune, P., Quintana, S. M., & Maia, T. L. (2004). Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar) and Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 12(1), 31–40. <https://doi.org/10.1080/1064744042000210384>
- Gomes, M. (n.d.). Vacinas. Retrieved September 24, 2017, from <http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/vacinas/>
- Guerin, P. J., Olliaro, P., Sundar, S., Boelaert, M., Croft, S. L., Desjeux, P., ... Bryceson, A. D. (2002). Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda.

Referências Bibliográficas

- The Lancet Infectious Diseases*, 2(8), 494–501. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00347-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00347-X)
- Jarvis, J. N., & Lockwood, D. N. (2013). Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 26(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835c2198>
- Kallings, L. O. (2008). The first postmodern pandemic: 25 years of HIV/ AIDS. *Journal of Internal Medicine*, 263(3), 218–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01910.x>
- Lauletta, J. A., Cunha, M. A., & Queiroz, I. T. (2016). Leishmaniasis – HIV coinfection : current challenges, 147–156.
- Lindoso, J. A., Cota, G. F., da Cruz, A. M., Goto, H., Maia-Elkhoury, A. N. S., Romero, G. A. S., ... Rabello, A. (2014). Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(9), e3136. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003136>
- Meinecke, C. K., Schottelius, J., Oskam, L., & Fleischer, B. (1999). Congenital Transmission of Visceral Leishmaniasis (Kala Azar) From an Asymptomatic Mother to Her Child. *PEDIATRICS*, 104(5), e65–e65. <https://doi.org/10.1542/peds.104.5.e65>
- Morgan, D. J., Guimaraes, L. H., Machado, P. R. L., D'Oliveira, A., Almeida, R. P., Lago, E. L., ... Carvalho, E. M. (2007). Cutaneous Leishmaniasis during Pregnancy: Exuberant Lesions and Potential Fetal Complications. *Clinical Infectious Diseases*, 45(4), 478–482. <https://doi.org/10.1086/520017>
- Neonatalogia, S. De. (2007). *Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçiology Perinatal*.
- NIH. (2013). The Development and Clinical Evaluation of Second-Generation Leishmaniasis Vaccines, 30(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.005>
- Pagliano, P. (2005). Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(2), 229–233. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh538>
- Panagopoulos, P., Mitsopoulos, V., Papadopoulos, A., Theodorou, S., Christodoulaki, C., Aloupogiannis, K., & Papantoniou, N. (2017). Visceral leishmaniasis during pregnancy: A rare case report from

Referências Bibliográficas

- Greece. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(2), e0005134. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005134>
- Patrícia, E. A. F., Beitune, E., Queiroz, G. T., Somensi, R. S., Moraes, N. O., Elizabeth, M., ... Geraldo, Q. (2008). Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil, 13–16. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0532-0>
- Pintado, V., & López-Vélez, R. (2001). HIV-associated visceral leishmaniasis. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(6), 291–300. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00262.x>
- Salih, N. A. W., van Griensven, J., Chappuis, F., Antierens, A., Mumina, A., Hammam, O., ... Zachariah, R. (2014). Liposomal amphotericin B for complicated visceral leishmaniasis (kala-azar) in eastern Sudan: How effective is treatment for this neglected disease? *Tropical Medicine and International Health*, 19(2), 146–152. <https://doi.org/10.1111/tmi.12238>
- Singh, O. P., Hasker, E., Sacks, D., Boelaert, M., & Sundar, S. (2014). Asymptomatic Leishmania Infection: A New Challenge for Leishmania Control. *Clinical Infectious Diseases*, 58(10), 1424–1429. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu102>
- Singh, S. (2014). Changing trends in the epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of Leishmania-HIV co-infection in India. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.07.011>
- Srivastava, S., Shankar, P., Mishra, J., & Singh, S. (2016). Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, 9(1), 277. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1553-y>
- Tomi, M., Nishimura, T., & Nakashima, E. (2011). Mother-to-fetus transfer of antiviral drugs and the involvement of transporters at the placental barrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(9), 3708–3718. <https://doi.org/10.1002/jps.22642>
- U.S. Department of Health and Human Services (C). (n.d.). Intrapartum Antiretroviral Therapy/Prophylaxis | Perinatal Guidelines | AIDSinfo. Retrieved August 5, 2017, from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/180/intrapartum-antiretroviral-therapy-prophylaxis>
- U.S. Department of Health and Human Services (D). (2012, March 1). Postpartum Care. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>
- U.S. Department of Health and Human Services (F). (n.d.). Monitoring of the Woman

Referências Bibliográficas

- and Fetus During Pregnancy | Perinatal Guidelines | AIDSinfo. Retrieved August 19, 2017, from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/165/monitoring-of-the-woman-and-fetus-during-pregnancy>
- U.S. Department of Health and Human Services (A). (n.d.). Pregnant Women Living with HIV Who Have Never Received Antiretroviral Drugs (Antiretroviral Naive) | Perinatal Guidelines | AIDSinfo. Retrieved August 5, 2017, from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/156/pregnant-women-living-with-hiv-who-have-never-received-antiretroviral-drugs--antiretroviral-naive->
- U.S. Department of Health and Human Services (B). (n.d.). Table 6. What to Start: Initial Combination Regimens for Antiretroviral-Naive Pregnant Women | Perinatal Guidelines | AIDSinfo. Retrieved August 5, 2017, from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/487/table-6---what-to-start--initial-combination-regimens-for-antiretroviral-naive-pregnant-women>
- U.S. Department of Health and Human Services (G). (n.d.). Preconception Counseling and Care for HIV-Infected Women of Childbearing Age | Perinatal Guidelines | AIDSinfo (F). Retrieved August 19, 2017, from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/153/reproductive-options-for-hiv-concordant-and-serodiscordant-couples>
- U.S. Department of Health and Human Services (H). (n.d.). Transmission and Mode of Delivery | Perinatal Guidelines | AIDSinfo. Retrieved August 19, 2017, from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/182/transmission-and-mode-of-delivery>
- van Griensven, J., Carrillo, E., López-Vélez, R., Lynen, L., & Moreno, J. (2014). Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(4), 286–299. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556>
- WHO (A). (2016). WHO (A). Retrieved May 22, 2017, from <http://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/>
- WHO (B). (2014). Retrieved May 21, 2017, from <http://www.who.int/leishmaniasis/vector/en/>
- WHO (C). (2016). WHO: Weekly epidemiological record. *World Health Organization Geneva*, 21(83), 421–428. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-2-15>. Voir
- WHO (D). (2000). Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe 1990-1998:

Referências Bibliográficas

- Retrospective analysis of 965 cases. Geneva. *Who/Leish/2000*, 55(4), 383–390.
- WHO (E). (2017). Retrieved May 28, 2017, from http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/
- WHO (F). (2014). Retrieved May 28, 2017, from http://www.who.int/leishmaniasis/clinical_forms_leishmaniasis/en/
- WHO (G). (2014). WHO (G). Retrieved May 29, 2017, from http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/
- WHO (H). (2016). Retrieved May 29, 2017, from <http://www.who.int/features/qa/71/en/>
- WHO (I). (2016). WHO (I). WHO. Retrieved from <http://www.who.int/hiv/topics/mtct/about/en/>
- WHO (J). (2012). Leishmaniasis : worldwide epidemiological and drug access update, (VI), 24.
- WHO (K). (n.d.). WHO (K). Retrieved June 17, 2017, from http://www.who.int/gho/hiv/epidemic/hiv_001.jpg
- WHO (L). (n.d.). WHO (L). Retrieved June 17, 2017, from <http://apps.who.int/gho/data/view.main.22100?lang=en>
- WHO (M). (2016). WHO (M). Retrieved June 17, 2017, from http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Country_profiles/en/
- WHO (N). (2015). WHO (N), (September).
- Zijlstra, E. E. (2014). PKDL and Other Dermal Lesions in HIV Co-infected Patients with Leishmaniasis: Review of Clinical Presentation in Relation to Immune Responses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(11), e3258. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003258>